

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

**VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA COMO MÉTODO  
DIAGNÓSTICO PRECOZ EN NEONATOS CON FACTORES DE RIESGO PARA  
SEPSIS TEMPRANA EN LA UNIDAD DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL  
GÍNECO OBSTÉTRICO LUZ ELENA ARISMENDI DE FEBRERO A JUNIO DEL 2017.**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**AUTORES:**

**Dra. ELIZABETH ALEXANDRA FONSECA SILVA**

**Dra. SYLVIA PAULINA FONSECA SILVA**

**DIRECTORA ACADÉMICA: DRA. YESENIA CASTRO**

**DIRECTOR METODOLÓGICO: ENRIQUE GEA IZQUIERDO PH.D., M.P.H.**

**QUITO 2017**

## **DEDICATORIA**

Dedicamos este trabajo en primer lugar a Dios, quien nos ha concedido la gracia de vivir cada día con alegría disfrutando de nuestra profesión.

A nuestros padres, que con su amor, paciencia, comprensión y acompañamiento han estado a nuestro lado en todo momento.

## **AGRADECIMIENTO**

A nuestro amado Padre Celestial por permitirnos culminar este sueño.

A Milton y Silvia por su apoyo incondicional.

A nuestros maestros por los conocimientos impartidos y por su tiempo dedicado a formar  
profesionales integrales.

A nuestros tutores de tesis Dra. Yesenia Castro y Enrique Gea por el acompañamiento y  
tutoría para lograr el objetivo principal.

A nuestro coordinador Dr. Alfredo Naranjo por impulsarnos a ser excelentes profesionales y  
habernos brindado su conocimiento tanto profesional como de vida.

## CONTENIDO

<b>DEDICATORIA.....</b>	<b>II</b>
<b>AGRADECIMIENTO .....</b>	<b>III</b>
<b>LISTA DE TABLAS .....</b>	<b>IX</b>
<b>LISTA DE GRÁFICOS .....</b>	<b>X</b>
<b>LISTA DE CUADROS.....</b>	<b>X</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>XI</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>XIV</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>XV</b>
<b>CAPÍTULO I.....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO II.....</b>	<b>4</b>
<b>REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>4</b>
2.1 GENERALIDADES .....	4
2.2 SEPSIS NEONATAL .....	4
2.2.1. Definición.....	5
2.2.2 Epidemiología y fisiopatología .....	6
2.2.3 Factores de riesgo.....	7
2.2.3.1 Ruptura prematura de membranas.....	7
2.2.4 Agentes etiológicos.....	9
2.2.5 Manifestaciones clínicas .....	10

2.2.6 Clasificación .....	10
2.2.7 Diagnóstico.....	11
2.2.7.1 Recuento y fórmula leucocitaria.....	12
2.2.7.2 Reactantes de fase aguda .....	13
2.2.7.2.1 Proteína C Reactiva.....	13
2.2.7.2.2. Procalcitonina .....	15
2.2.7.2.3 Interleucina 6.....	16
2.2.7.3 Hemocultivos.....	18
2.2.7.4 Uroanálisis.....	18
2.2.8 Tratamiento .....	19
2.2.9 Prevención.....	20
2.3 SEPSIS Y LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA .....	20
2.3.1 Marcapaso cardíaco .....	20
2.3.2 Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca .....	22
2.3.3 Cuantificación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) .....	24
2.3.3.1 Índices estadísticos .....	25
2.3.3.2 Índices espectrales .....	26
2.3.3.3. Otros índices de VFC .....	28
2.3.3.5. Polar V800 como instrumento para monitorizar la FC .....	28
2.3.4 Efectos de la sepsis en la función mecánica del corazón .....	30
2.4 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE SEPSIS NEONATAL EN EL ECUADOR .....	30
2.5 UNIDAD DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL GÍNECO OBSTÉTRICO LUZ ELENA ARISMENDI .....	31

<b>CAPÍTULO III .....</b>	<b>33</b>
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>33</b>
3.1. JUSTIFICACIÓN .....	33
3.2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	35
3.3. OBJETIVOS.....	35
3.3.1. Objetivo general.....	35
3.3.2. Objetivos específicos.....	35
3.4. HIPÓTESIS.....	36
3.5. TIPO DE ESTUDIO .....	36
3.6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN .....	36
3.6.1. Criterios de inclusión.....	36
3.6.2. Criterios de exclusión .....	37
3.7. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DEL ESTUDIO .....	37
3.8. UNIVERSO Y MUESTRA.....	39
3.9. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN .....	40
3.10. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS .....	41
3.12. ASPECTOS BIOÉTICOS.....	42
3.12.1. Beneficios para los sujetos involucrados en el estudio .....	42
3.12.2. Los riesgos y posibles molestias .....	42
3.12.3. Obtención de consentimiento para la participación en el estudio .....	43
3.12.4. Confidencialidad de la información .....	43
<b>CAPITULO IV.....</b>	<b>44</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>44</b>

4.1. DISTRIBUCIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN .....	44
4.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS NEONATOS ESTUDIADOS .....	44
4.3. ANÁLISIS UNIVARIAL.....	45
4.3.1 Sexo.....	45
4.3.2 Edad gestacional .....	46
4.3.3 Peso .....	46
4.3.4 Riesgo de sepsis por RPM mayor a 18 horas .....	47
4.3.5 Interleucina 6 .....	48
4.3.5 Hemocultivos .....	49
4.4 ANÁLISIS BIVARIAL .....	49
4.4.1 Variabilidad de la frecuencia cardíaca y riesgo de sepsis .....	49
4.4.2 Ruptura prematura de membranas mayor a 18 horas y elevación de la interleucina 6.....	50
4.4.3 Ruptura prematura de membranas mayor a 18 horas y hemocultivo positivo .....	51
4.5 EVALUACIÓN DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS .....	52
4.5.1 Interleucina 6 y riesgo de sepsis .....	52
4.5.2 Hemocultivo y riesgo de sepsis .....	53
4.5.3 Variabilidad de la frecuencia cardíaca y riesgo de sepsis .....	54
<b>CAPÍTULO V.....</b>	<b>56</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>56</b>
<b>CAPÍTULO VI.....</b>	<b>60</b>
<b>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>60</b>
6.1 CONCLUSIONES .....	60

6.2 RECOMENDACIONES.....	61
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>62</b>
1. CONSENTIMIENTO INFORMADO Y DECLARACIÓN DEL PARTICIPANTE.....	71
2. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS V800 .....	74



## LISTA DE TABLAS

TABLA 1 DISTRIBUCIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN .....	44
TABLA 2 CARACTERÍSTICAS DE LOS NEONATOS ESTUDIADOS .....	45
TABLA 3 INTERLEUCINA 6 .....	48
TABLA 4 HEMOCULTIVOS .....	49
TABLA 5 VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA Y RIESGO DE SEPSIS.....	50
TABLA 6 INDEPENDENCIA ENTRE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS MAYOR A 18 HORAS Y ELEVACIÓN DE IL 6 .....	50
TABLA 7 INDEPENDENCIA ENTRE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS MAYOR A 18 HORAS Y ELEVACIÓN DE IL 6 ( $X^2$ ).....	51
TABLA 8 INDEPENDENCIA ENTRE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS MAYOR A 18 HORAS Y HEMOCULTIVO POSITIVO .....	51
TABLA 9 INDEPENDENCIA ENTRE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS MAYOR A 18 HORAS Y HEMOCULTIVO POSITIVO PRUEBA DE FISHER .....	52

## **LISTA DE GRÁFICOS**

GRÁFICO 1 DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN POR SEXO. ....	45
GRÁFICO 2 DISTRIBUCIÓN DE EDAD GESTACIONAL. (FRECUENCIA RELATIVA %).....	46
GRÁFICO 3 DISTRIBUCIÓN DE PESO. (FRECUENCIA RELATIVA %).....	47
GRÁFICO 4 RECIÉN NACIDOS CON RIESGO DE SEPSIS POR RPM MAYOR A 18 HORAS. (FRECUENCIA RELATIVA %).....	48
GRÁFICO 5 SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL PARÁMETRO M R-R Y RIESGO DE SEPSIS.....	55

## **LISTA DE CUADROS**

CUADRO N° 1. COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA RPM EN NEONATOS.....	8
CUADRO N° 2. INCIDENCIA DE SEPSIS NEONATAL CON ANTECEDENTES DE RPM.....	8

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

FC	Frecuencia cardíaca
HF	Alta frecuencia
IC	Intervalo de Confianza
IL6	Interleucina 6
INEC	Instituto Nacional de Estadísticas y Censos del Ecuador
LF	Baja frecuencia
LPM	Latidos por minuto
MBPN	Muy bajo peso al nacer
MS	Milisegundo
NPB	Bajo peso al nacer
OMS	Organización mundial de la salud
PA	Potencial de acción
PCR	Proteína C reactiva

PCT	Procalcitonina
PNN50 (ms)	Es el porcentaje de diferencias de intervalos RR sucesivos cuyo valor es mayor a 50 ms
RMSSD (ms)	Estadísticamente equivalente al desvío estándar de las diferencias entre intervalos RR sucesivos
RN	Recién nacido
RNPT	Recién nacido pretérmino
ROC	Característica Operativa del Receptor
ROC	Característica Operativa del Receptor
RPM	Ruptura prematura de membranas
RR	Intervalos R-R
RV	Razón de verosimilitud
SA	Nodo sinusal o sinoauricular
SDNN (ms)	El desvio estándar de todos los intervalos RR normales
SDNN índex (ms)	Promedio de los desvíos estándares de los intervalos RR tomados en segmentos de 5 minutos

SDR	Síndrome de distrés respiratorio
SGB	Streptococcus agalactiae
SGB	Streptococcus de grupo B
SIRS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
SNA	Sistema nervioso autónomo
SNT	Sepsis de aparición temprana
SNTT	Sepsis de aparición tardía
SRIF	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica fetal
VFC	Variabilidad de frecuencia cardíaca
VHS	Virus del herpes simple
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

## RESUMEN

**Introducción:** La sepsis es una patología común en las unidades de cuidados intensivos neonatales, se necesita contar con marcadores predictores tempranos, no invasivos y de bajo costo que permitan hacer un diagnóstico precoz de sepsis, para disminuir la morbilidad y mortalidad de los recién nacidos (RN) afectados. **Diseño:** Estudio descriptivo observacional individual transversal. **Método:** A 100 neonatos a término y pretérmino tardíos con riesgo de sepsis temprana y con otras patologías no infecciosas, se les realizó monitoreo para medir la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) con el equipo Polar V800, registrando al menos 1.000 intervalos R-R consecutivos, en las primeras 24 horas de vida. Se utilizó medidas estadísticas descriptivas, Mann-Whitney, Fisher, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), razón de verosimilitud (RV) y curvas ROC (Característica Operativa del Receptor). **Resultados:** El único parámetro estadísticamente significativo con una  $p < 0,05$  (0.043, IC 95%), que diferenció a los RN con y sin riesgo de sepsis, fue el promedio de la frecuencia cardíaca (FC). El único parámetro de la VFC que tuvo mayor sensibilidad (64 %) y especificidad (37 %), fue el número de intervalos R-R (m R-R), que fue inversamente proporcional al promedio de la FC. **Conclusiones:** La disminución de la VFC por sí sola no es un dato consistente para el diagnóstico de sepsis temprana en RN con ruptura prematura de membranas (RPM) mayor a 18 horas, debido a su baja exactitud, es decir, debe ser valorada conjuntamente con los antecedentes, cuadro clínico y exámenes complementarios de laboratorio.

**Palabras claves:** Sepsis temprana, ruptura prematura de membranas mayor a 18 horas, variabilidad de la frecuencia cardíaca.

## ABSTRACT

**Introduction:** Sepsis is a frequent pathology in neonatal intensive care units, it is compulsory to have early predictors, non-invasive and low cost markers, which allow to make an early diagnosis, in order to reduce morbidity and mortality of the affected babies. **Design:** Descriptive observational transverse research. **Method:** 100 newborns (NB) term and late pre-term at risk early sepsis and other non-infectious pathologies were monitored to measure the variability of heart rate with the Polar V800 equipment, recording at least 1,000 consecutive r-r intervals, during the first 24 hours of life. Descriptive statistical measures, Mann-Whitney, Fisher, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), reason of likelihood (RL) and ROC (receiver operating characteristic) curves were used for statistical analysis. **Results:** We found that the only statistically significant parameter with a  $p < 0.05$  (95% CI 0.043), which differed amongst the NB with and without risk of sepsis, was the average of the heart rate (HR) and was the only parameter of the heart rate variability (HRV) which had greater sensitivity (64%) and specificity (37%), the number of r-r intervals (m r) were inversely proportional to the average of the HR. **Conclusions:** The HRV by itself is not a reliable parameter for the diagnosis of early sepsis in RN with premature rupture of membranes (PPROM) over 18 hours, since it has a low sensitivity and specificity, therefore, should be evaluated together with the background; as well as clinical and laboratory tests.

**Key words:** Early sepsis, premature rupture of membranes, heart rate variability

# **CAPÍTULO I**

## **INTRODUCCIÓN**

La sepsis bacteriana neonatal ocupa el cuarto lugar de mortalidad infantil en el Ecuador, siendo considerada una de las principales causas para este efecto. (INEC 2014)

Al ser la sepsis una patología que provoca una alta morbi-mortalidad en los recién nacidos, nos vemos en la obligación de realizar un diagnóstico precoz, analizando todos los factores de riesgo (prenatales y perinatales), así como haciendo una evaluación meticulosa de los signos y síntomas presentes, que determinará el pronóstico de sepsis.

Varios son los factores que predisponen al recién nacido a padecer infecciones: los antecedentes maternos, un sistema inmunológico ineficaz y una estancia hospitalaria prolongada e innecesaria en la unidades de cuidados neonatales; algunos de los cuales serán tratados en este estudio de investigación y pueden ser modificables haciendo un diagnóstico temprano.

Actualmente las unidades de neonatología del país cuentan con personal capacitado y con tecnología avanzada para la recepción y el tratamiento de recién nacidos con diversas patologías, por lo tanto el conocimiento de la sepsis neonatal también ha incrementado, sin embargo hay que admitir que aún no se cuenta con un marcador con suficiente sensibilidad, especificidad y accesibilidad que pueda identificar de forma precoz a los recién nacidos con sepsis.

Según (Costa, 2011), manifiesta que la sepsis provoca varios cambios fisiológicos, incluyendo efectos en la presión arterial, respiración, temperatura, frecuencia cardíaca, efectos que hasta el momento no están bien definidos ante un cuadro séptico.



Con el fin de detectar desaceleraciones transitorias que ocurren previo a la enfermedad se puede realizar una investigación clínica de la sepsis se basada en la monitorización y análisis continuo de la frecuencia cardíaca de los recién nacidos.

La infección desencadena una respuesta inflamatoria sistémica que afecta al sistema nervioso autónomo, el cual enviará señales al sistema de conducción cardíaca y provocará disfunción del mismo.

Actualmente existen equipos para paciente pediátricos destinados para la monitorización continua de la frecuencia cardíaca y su variabilidad, los cuales pueden estar conectados al paciente las 24 horas del día y hacer un registro constante del comportamiento de la VFC, pero tienen un alto costo y son poco asequibles.

Se dispone de monitores que fueron creados para el entrenamiento de deportistas cuyo rendimiento y actividad física dependen de la frecuencia cardíaca y de los parámetros de la VFC. Estos equipos constan de un monitor que graba la actividad eléctrica cardíaca y una banda de registro electrocardiográfico que se coloca en el tórax anterior del neonato y registra los datos como lo hace un monitor de uso rutinario.

El equipo Polar V 800 ha sido avalado para medir con precisión, en reposo y durante la actividad física, los intervalos R-R, que en monitoreo continuo, revelan la VFC. Este equipo considerado de última generación puede reproducir grabaciones con un bajo rango de error y es comparable con un monitor de electrocardiografía. (Giles, Draper y Neil, 2016)

Hay reportes del uso de uno de estos monitores (S810) en población pediátrica, el cual fue avalado para el registro de la variabilidad en posición supina. (Gamelin, Baquet, Berthoin y Bosquet, 2007)

Actualmente, la VFC está siendo estudiada en varios campos de la medicina, tanto en pacientes adultos como en pediátricos, en patologías cardíacas, metabólicas e infecciosas, lo cual, ha despertado el interés de realizar esta investigación con el objetivo de conocer todo acerca del comportamiento de la sepsis temprana en los neonatos atendidos en el hospital Gineco Obstétrico Luz Elena Arismendi.

## **CAPÍTULO II**

### **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

#### **2.1 GENERALIDADES**

(Cárdenas, 2017) señala que las definiciones actuales relacionadas con el concepto de sepsis son:

- Infección: invasión de un tejido, fluido biológico por parte de un microorganismo patógeno dentro de un proceso patológico.
- Bacteriemia: hemocultivos positivos que evidencian la presencia de una infección.
- Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS): agresión de suficiente intensidad para mover al organismo desde su estado de equilibrio hasta desencadenar una respuesta en el organismo.
- Sepsis: síndrome clínico definido por la presencia de infección y respuesta inflamatoria.
- Sepsis grave: es una sepsis complicada con fallo orgánico.
- Shock séptico: es una sepsis grave sumada a un estado de fracaso agudo circulatorio, caracterizado por hipotensión arterial persistente que conduce al fracaso multiorgánica.

#### **2.2 SEPSIS NEONATAL**

Una evaluación eficiente de los signos, síntomas, así como la revisión e interpretación de resultados de laboratorio son importantes en el diagnóstico de infección neonatal, además, se requiere un análisis exhaustivo de todos los factores de riesgo involucrados, como los prenatales y perinatales. (Gaitán & Camacho, 2012)

Según (Coronell, Pérez, Guerrero, & Bustamante, 2011), manifiestan que las características clínicas de la sepsis neonatal son inespecíficas, por lo que el profesional de la salud debe seguir pautas que direccionen su enfoque diagnóstico y terapéutico en acciones comunes, que mejoren el estado de los neonatos ante la sepsis. (Fernández J. , López, Coto, Ramos, & Ibáñez, 2011)

Según (Cobo & Daza, 2011 ), señalan que es de vital importancia diferenciar a los neonatos con sepsis, ya que pueden ser sometidos a procedimientos invasivos innecesarios y ser expuestos a cualquier riesgo asociado a la permanencia en una unidad de cuidados neonatales.

### **2.2.1. Definición**

Según (Fernández J. , López, Coto, Ramos, & Ibáñez, 2011) señalan que la sepsis neonatal es el conjunto de síntomas y signos representado por la concurrencia de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) o fetal (SRIF) con la presencia de algún síntoma que se indica a continuación:

- Frecuencia respiratoria mayor a 2 DS
- Taquipnea (FR mayor a 60).
- Taquicardia: frecuencia cardíaca mayor a 2 DS
- Bradicardia: frecuencia cardíaca menor a DS
- Inestabilidad térmica (menor a 36 grados o mayor a 37,9 grados)
- Llenado capilar mayor a 3 segundos.
- Conteo de leucocitos menor a 4.000 o mayor a 34.000. o alguna variación mayor o menor a 20% para la edad.
- índice I/T mayor a 0,20.

- Proteína C reactiva (PCR) positiva.

Se puede considerar a la sepsis, según su aparición en:

- Sepsis temprana: Aparece en las primeras 72 horas de vida o en los primeros 7 días de vida en RN a término.
- Sepsis tardía: Aparece luego de las 72 horas o hasta los 90 días de vida. (Gaitán & Camacho, 2012)

### **2.2.2 Epidemiología y fisiopatología**

(Coronell, Pérez, Guerrero, & Bustamante, 2011) , indican que la sepsis es más frecuente en RN con bajo peso al nacer; como estadística estos autores indican que veinte y seis por mil nacidos vivos tienen un peso menor a 1.000 g y ocho por mil nacidos vivos tiene un peso entre 1.000 y 1.500 gramos.

Según (Sánchez, 2008), un neonato puede infectarse intraútero o durante la labor de parto, donde los patógenos pueden invadir el torrente sanguíneo o más frecuentemente contaminarse por exposición al líquido amniótico infectado o por contacto con el canal vaginal colonizados por microorganismos patógenos.

(Gaitán & Camacho, 2012), manifiestan que el agente transmisor de sepsis puede utilizar como medio de contagio las manos del personal sanitario, quienes ejecutan los procedimientos diagnósticos y terapéuticos a los neonatos.

El agente transmisor entra en el espacio vascular activando varios mecanismos que inician una reacción inflamatoria sistémica, provocando una respuesta inflamatoria que se visualiza en un cuadro clínico diverso. (Gaitán & Camacho, 2012)

### **2.2.3 Factores de riesgo**

(Fernández J. , López, Coto, Ramos, & Ibáñez, 2011), proponen los siguientes factores de riesgo:

- Corioamnionitis materna (provoca 40% de casos de sepsis neonatal temprana).
- Temperatura intraparto mayor o igual a 38 grados.
- Parto menor a 37 semanas.
- Colonización materna con streptococo del grupo beta.
- RPM mayor a 18 horas.
- Prematuridad

#### ***2.2.3.1 Ruptura prematura de membranas***

Según (Nava & Escobar, 2009), señalan que la RPM interacciona con el 10% de muertes perinatales llegando a ser considerada el motivo principal de morbilidad materna.

Según la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO, 2012), indican que los riesgos de corioamnionitis, desprendimiento prematuro de placenta y compresión del cordón umbilical pueden llegar a ser muy severos después de una RPM, estos riesgos pueden variar según edad gestacional.

El (MSP, 2015), indica que las infecciones y el compromiso del cordón umbilical se asocian con el 0,8 % de riesgo de sepsis temprana en hospitales del Ecuador.

(Pastrana, Ordoñez, & Ibáñez, 2007), señalan que las complicaciones relacionadas a la RPM pueden ser: síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido (SDR), enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular y sepsis neonatal.

**Cuadro N° 1. Complicaciones asociadas a la RPM en neonatos**

COMPLICACIONES	Porcentaje de complicación		
	26 semanas	30 semanas	34 semanas
Síndrome de dificultad respiratoria	92,6 %	54,7 %	13,5 %
Ductus arterioso persistente	48,1 %	22,6 %	1,7 %
Hemorragia intravascular (grado 2-3)	29,6 %	1,9 %	0 %
Enterocolitis necrotizante	11,1 %	15,1 %	3,1 %
Sepsis	33,3 %	11,3 %	3,5 %
Muerte neonatal	45,5 %	9,4 %	1,3 %

Fuente: Pastrana, L., Ordoñez, W., & Ibáñez, C. (2007). Incidencia de sepsis neonatal temprana en neonatos con antecedente de ruptura prematura de membranas en el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

Varios estudios (Gaitán, C, 2014); (Pastrana, Ordoñez, & Ibáñez, 2007), refieren que los antecedentes de RPM mayor a 18 horas se relaciona con prematurez la cual aumenta de un 4% a 6%. También que la corioamnionitis por si sola representa un riesgo del 3-8%, pero si se asocia a madre con colonización positiva para *Estreptococo* del grupo B este riesgo puede aumentar entre 6 % a 20 % si no recibió un manejo adecuado durante el control prenatal y el trabajo de parto.

**Cuadro N° 2. Incidencia de sepsis neonatal con antecedentes de RPM**

Antecedentes de RPM	Incidencia de Sepsis
RPM > 18 Horas	1%
RPM + Prematurez	4-6%
RPM + APGAR <6 5	3-4%
Corioamnionitis materna	3- 8 %
Madre (+) EGB + RPM y/o Fiebre y/o Prematurez	4-7%
Madre (+) EGB + Corioamnionitis	6 - 20%

Fuente: Pastrana, L., Ordoñez, W., & Ibáñez, C. (2007). Incidencia de sepsis neonatal temprana en neonatos con antecedente de ruptura prematura de membranas en el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

#### 2.2.4 Agentes etiológicos

El Streptococcus de grupo B (SGB) y la Escherichia coli son los microorganismos involucrados con mayor frecuencia en la SNT, representando aproximadamente el 70 por ciento de las infecciones de manera variada. Además, están relacionados otros agentes como el Staphylococcus aureus, Enterococcus spp, Streptococcus viridans, Streptococcus pneumoniae así como otros bacilos entéricos Gram negativos. (Gaitán & Camacho, 2012).

Otro agente involucrado es la Listeria monocytogenes, la cual puede ser adquirida por la madre en alimentos contaminados como las carnes y productos lácteos; ocasionando un 5 % de casos de sepsis neonatal (Sánchez, 2008).

Se considera a los hongos como patógenos que rara vez causan sepsis neonatal temprana, no así en la sepsis tardía. Candida spp; es el agente más frecuente tanto en sepsis temprana como en tardía, con una incidencia contraria a la edad gestacional y el peso al nacer (Sánchez, 2008).

(Gaitán & Camacho, 2012), mencionan algunos virus como el parechovirus, rubéola, citomegalovirus como las más importantes.



### **2.2.5 Manifestaciones clínicas**

(Caserta, 2016), señala que en el enfoque y manejo de los recién nacidos con riesgo de sepsis es importante observar y mantener la vigilancia clínica, además indica que asociar los resultados clínicos con los antecedentes, pueden llevar a una decisión adecuada y oportuna.

Según (Caserta, 2016), indica que las manifestaciones clínicas se pueden agrupar en:

- Neurológicos: irritabilidad, somnolencia, convulsiones.
- Respiratorios: apnea o cianosis como inicios de dificultad respiratoria.
- Gastrointestinales: intolerancia a la vía oral (vómito o distensión abdominal).
- Cardiovasculares: taquicardia, bradicardia, descartando otras causas.
- Alteraciones de la termorregulación: fiebre o hipotermia.
- Metabólicos: hipoglucemia o hiperglucemia.

(Caserta, 2016), señala que se debe sospechar de una infección viral, incluyendo VHS, cuando se evidencie erupción cutánea, compromiso neurológico y hepático, signos de meningoencefalitis y disfunción miocárdica.

### **2.2.6 Clasificación**

(Gaitán & Camacho, 2012), manifiestan que es correcto clasificar las infecciones según su mecanismo de transmisión y no según el momento de aparición de los síntomas, porque se puede confundir y mezclar infecciones de distinta patogenia, etiología y tratamiento, por lo tanto, manifiestan que existen tres tipos fundamentales de sepsis, que se mencionan a continuación:

- Sepsis de transmisión vertical: causadas por agentes hallados en el canal genital materno, contagian al feto por vía ascendente, desde el canal del parto hasta el líquido amniótico, o por contacto directo con secreciones contaminadas al pasar por el canal del parto.
- Sepsis nosocomial: el agente se transmite por inoculación a través de las manos o instrumentos contaminados. Los síntomas se evidencian pasada la primera semana de vida y son comúnmente conocidas como sepsis de inicio tardío.
- Sepsis comunitarias: son muy infrecuentes y habitualmente aparecen relacionadas a otras infecciones como infecciones urinarias, neumonía o meningitis.

### **2.2.7 Diagnóstico**

Según (Quiroga, 2010), señala que para el diagnóstico de sepsis neonatal se debe asociar la presentación clínica y el análisis de marcadores no específicos.

Lo común en los especialistas es iniciar un tratamiento antibiótico ante la sospecha de sepsis, sin corroborar el diagnóstico. (Fernández L. , López, Ortega, & Cuadrado, 2010).

En este contexto (Jiménez, Candel, F, & González, 2014), manifiestan que las características que se deben exigir a un marcador, para que este sea eficiente, son una alta sensibilidad y especificidad, seguridad, reproducibilidad, sencillez, que posea mínimos efectos adversos y que sea económicamente soportable.

En una enfermedad potencialmente grave como la sepsis neonatal, los falsos negativos pueden retrasar el diagnóstico, y los falsos positivos favorecer el sobre tratamiento. (Costa, 2011)

Tanto la sensibilidad como la especificidad buscan reducir estos resultados erróneos. La primera localiza los neonatos con sepsis, y un resultado negativo, permite interrumpir el tratamiento antibiótico. (Costa, 2011)

(Couderc, Mary, & Veinberg, 2004), señalan que una especificidad elevada (mayor del 85%) garantiza una tasa de falsos positivos menor, que permita tratar únicamente a aquellos niños realmente infectados, limitando así el uso de antibióticos. Un VPN alto o un cociente de probabilidades negativo bajo (menor de 0,2), permite descartar la infección con seguridad.

(Couderc, Mary, & Veinberg, 2004), manifiestan que un marcador idóneo con valores de normalidad específicos, es muy difícil de hallar en la etapa neonatal, esto porque múltiples procesos metabólicos, hormonales e inmunológicos varían en las primeras horas de vida, provocando fluctuaciones en estos, por lo que, determinar sus concentraciones es una tarea ardua.

Según (Costa, 2011), indica que la determinación de puntos de corte de cualquier marcador es un objetivo importante de varias investigaciones, si bien los resultados pocas veces coinciden, la razón de esta discrepancia se halla en el uso de diseños heterogéneo o el uso de distintas técnicas de laboratorio.

Los datos de laboratorio operativos y más frecuentemente utilizados actualmente son los siguientes:

#### ***2.2.7.1 Recuento y fórmula leucocitaria***

Durante la etapa neonatal los límites del recuento leucocitario, porcentaje de formas inmaduras o de neutrófilos, y los índices derivados de los mismos son muy variables, pudiendo observarse

leucocitosis franca o leucopenia sin relación a infecciones. (Fernández L. , López, Ortega, & Cuadrado, 2010)

Los valores de normalidad son diferentes a lo largo de las primeras horas de vida, en las cuales puede existir múltiples factores como por ejemplo los maternos, obstétricos y neonatales que pueden alterar su valor. (Costa, 2011)

(Costa, 2011), señala que el VPP de una cifra anormal de leucocitos es escaso, si bien aumenta si se realizan hemogramas seriados.

#### ***2.2.7.2 Reactantes de fase aguda***

(Fernández L. , López, Ortega, & Cuadrado, 2010), indican que los reactantes de fase aguda son proteínas inespecíficas producidas en el hígado o secretadas por leucocitos ante infecciones, traumatismos e inflamación, siendo muy utilizadas en el diagnóstico precoz de las mismas.

Según (Costa, 2011), señala que las más utilizadas en la práctica clínica habitual son la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT) y la interleucina 6 (IL6).

##### ***2.2.7.2.1 Proteína C Reactiva***

(Costa, 2011), manifiesta que la PCR es una proteína plasmática sintetizada en el hígado tras el estímulo de diversas citocinas, siendo las más común e importante la IL-6, la cual comienza a elevarse a las ocho a doce horas del inicio de la infección, aumentando progresivamente a lo largo de las siguientes veinticuatro a setenta y dos horas con independencia del inicio del tratamiento antibiótico.

(Jiménez, Candel, F, & González, 2014), señalan que una determinación de PCR al inicio de la clínica es, normalmente, incapaz de discriminar los neonatos sanos de aquellos con sepsis; para superar el déficit, es necesario realizar determinaciones seriadas o bien estudiar la PCR junto a otros marcadores más sensibles al inicio de la infección, como la IL6.

Según (Costa, 2011), manifiesta que en la sepsis, si el tratamiento es efectivo, se puede observar una disminución progresiva de los valores hasta llegar a ser negativos, valores que evidencian que es un buen marcador utilizado para seguimiento.

En este contexto (Couderc, Mary, & Veinberg, 2004), manifiestan que es muy difícil definir los valores normales en los primeros días de vida de un neonato, aunque siempre se utiliza un (1 mg/dl) como punto de corte a lo largo de la etapa neonatal.

Estos autores manifiestan que debido al poco incremento en los valores, tanto de la sensibilidad como el VPN se puede observar muchas diferencias entre los neonatos infectados y los neonatos sanos.

(Fernández L. , López, Ortega, & Cuadrado, 2010), indican que existen circunstancias en las se observa un aumento de PCR en ausencia de infección, como en casos de RPM (mayor o igual a 18 horas), fiebre materna intraparto, asfixia perinatal (puntuación del test de Apgar al primer minuto y a los cinco minutos menor o igual a 5), distrés respiratorio, diabetes gestacional, hipertensión arterial inducida por la gestación, hemorragia intraventricular, neumotórax, cirugía, adicción materna a drogas y aspiración de meconio, entre otras.

#### **2.2.7.2.2. Procalcitonina**

Según (Fernández L. , López, Ortega, & Cuadrado, 2010), manifiestan que a pesar de ser la prohormona de la calcitonina, la PCT no tiene función hormonal, y sus elevaciones no se acompañan de incrementos de la calcitonina.

Los mismos autores manifiestan que las infecciones bacterianas inducen un importante aumento de su síntesis en distintos tejidos y grupos celulares, localizados, principalmente, en hígado, pulmón, riñón, aorta, vejiga y glándula suprarrenal.

Según (Couderc, Mary, & Veinberg, 2004), señalan que el momento de mayor rentabilidad diagnóstica de la PCT es entre las primeras seis y doce horas de evolución de la sepsis.

(Costa, 2011), señala que una de las características más importantes de este marcador es su elevación fisiológica principalmente en los dos primeros días de vida (máximo entre las 24 y 36 horas) en recién nacidos sanos, tanto prematuros como a término, la misma puede estar relacionado con el estrés que sufre el recién nacido en relación al parto y a la adaptación a la vida extrauterina, unido a la activación del sistema inmune por la rápida colonización bacteriana de la piel y mucosas.

En este contexto (Costa, 2011), manifiesta que el punto de corte óptimo puede verse afectado por la edad cronológica de los neonatos, actualmente se acepta 3 ng/ml en los primeros tres días de vida y 0,5 ng/ml posteriormente. El autor menciona que se han descrito aumentos en la PCT en casos de asfixia perinatal, puntuaciones de test de Apgar bajos, hemorragia intraventricular, hipoxemia, preeclampsia, fallo hemodinámico, reanimación cardiopulmonar y distrés respiratorio.

Contrastando con lo mencionado, los valores como indicadores, no dependen de la presencia o no de factores de riesgo de sepsis nosocomial, como pueden ser la ventilación mecánica o catéter, sin embargo disminuyen cuando el neonato ha sido tratado con antibióticos o corticoides previamente. (Costa, 2011)

#### **2.2.7.2.3 Interleucina 6**

Según (Couderc, Mary, & Veinberg, 2004), manifiestan que la IL-6 es una de las citocinas proinflamatorias más importantes junto al FNT-alfa, IL-1 e IL-8; siendo su fuente las células del sistema inmune: linfocitos T, B, monocitos y macrófagos.

Tras la llegada del agente bacteriano tiene lugar un incremento acelerado de moléculas proinflamatorias cuyo papel es preparar al huésped para hacer frente a la infección, en este contexto los niveles de IL-6 disminuyen hasta llegar a ser indetectables, esto provoca que no se vean las diferencias entre neonatos sanos y enfermos en ese momento. (Couderc, Mary, & Veinberg, 2004)

(Costa, 2011), señala que el punto de corte más aceptado se sitúa en torno a 50 pg/ml aunque varía de unos trabajos a otros en relación, fundamentalmente, al método utilizado para su determinación y a la población estudiada.

Estudios realizados en neonatos refieren valores de IL-6 significativamente superiores en los recién nacidos con sepsis (tanto vertical como nosocomial) al inicio de la infección, comparados con el grupo control. De esta forma, la eficacia diagnóstica de la IL-6 es superior a la observada en PCR y PCT, oscilando la sensibilidad entre 70 y 100%, la especificidad entre 65-100% y el VPN entre 80 y 100% según las series. (Costa, 2011)

En oposición a PCR y PCT, no se ha observado elevación fisiológica de IL- 6, por lo que los niveles de esta citocina pueden ser valorados con independencia de la edad cronológica de los pacientes. La influencia de la edad gestacional en los valores de la IL-6 es controvertido, habiéndose descrito correlaciones positivas, negativas e incluso la ausencia de relación entre ambas variables. (Costa, 2011)

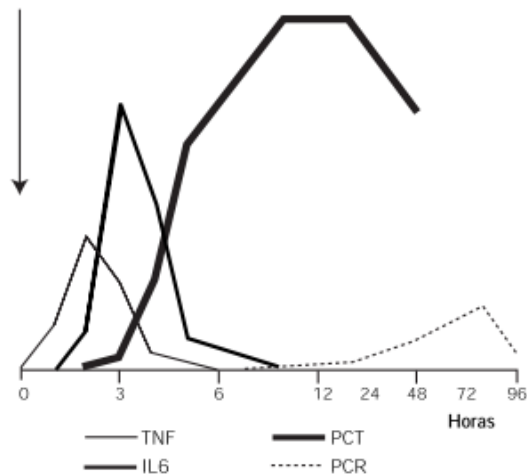
Según (Couderc, Mary, & Veinberg, 2004), señalan que debido a su corta vida media, la ventana de utilidad de la IL-6 es muy reducida, por lo que se recomienda su uso combinado con otros reactantes de fase aguda que se eleven más tardíamente.

La mayoría de los trabajos asocian la IL-6 con la PCR tanto en sepsis verticales como nosocomiales. Por un lado, la IL6 presenta una rápida elevación tras el insulto infeccioso con una sensibilidad y VPN muy elevados en los primeros momentos de evolución, que, sin embargo, decrece notablemente a lo largo de las horas al caer su concentración en sangre. (Jiménez, Candel, F, & González, 2014)

Según (Costa, 2011), manifiesta que la PCR, puede presentar un aumento progresivo de sus valores a lo largo de las 12-48 horas del cuadro infeccioso con niveles estables en el tiempo, con una especificidad y una sensibilidad que aumentan con las determinaciones seriadas. La asociación de ambos parámetros ha demostrado tener un VPN y una sensibilidad más elevadas que si se estudian individualmente (85-99 %, 80-100 % respectivamente) y que se mantienen a lo largo de la evolución de la infección.

**Figura N° 1. Cinética de varios marcadores de inflamación como respuesta a la acción de un microorganismo patógeno**





Fuente: Couderc, R., Mary, R., & Veinberg, F. (2004). Marcadores de inflamación en pediatría. Acta Bioquím Clín Latinoam; 38 (4): pp 513-7. Obtenido de <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v38n4/v38n4a13.pdf>

### **2.2.7.3 Hemocultivos**

En sepsis neonatal, no siempre es posible aislar e identificar el agente causal, hecho que está relacionado con la sensibilidad y especificidad de los hemocultivos; algunos factores, como la utilización de antibiótico profiláctico a la madre, el inicio de primeras dosis de antibióticos antes de la toma y las condiciones y aspectos específicos a la hora de tomar las muestras, disminuyen aún más su capacidad de identificar el germen causante en el neonato con sepsis. (Perotti, Cazales, & Marte, 2005)

### **2.2.7.4 Uroanálisis**

La mayoría de contagios del tracto urinario son secundarias a una siembra hematógena del riñón por bacteriemia, sin embargo al considerar a los neonatos con sospecha de sepsis no se recomienda

realizar el examen de uroanálisis a partir de la 72 horas de vida del neonato. (Perotti, Cazales, & Marte, 2005)

### **2.2.8 Tratamiento**

(López, Sastrea, & Pérez, 2010), señalan que la presencia de sepsis neonatal aumenta de forma importante el deceso de los neonatos, así como las diversas secuelas en el neurodesarrollo, es por eso que el diagnóstico temprano mejora de forma significativa el pronóstico.

(Sánchez, 2008), indica que varios estudios han demostrado el hecho alarmante de que, por cada caso confirmado de infección, un porcentaje mayor de recién nacidos no son detectados a tiempo para poder tratarlos, además en lo tratados innecesariamente, el uso excesivo de antimicrobianos pueden producir cambios en la flora del RN y los mecanismos de resistencia bacteriana, lo que implica bacterias resistentes a los fármacos y por lo tanto altas tasas de mortalidad.

Según (Gaitán & Camacho, 2012), indican que para el tratamiento de la sepsis temprana se puede utilizar de forma segura ampicilina y gentamicina o cefotaxima, teniendo una estricta vigilancia en los hemocultivos.

Por el contrario, si el neonato se encuentra hospitalizado, la terapia antibiótica debe ser guiada según la epidemiología del servicio, considerando que cuando se tienen resultados de cultivos, estos deben ajustarse a los valores de sensibilidad. (Gaitán & Camacho, 2012)

### **2.2.9 Prevención**

Se deben llevar a cabo los máximos esfuerzos para establecer y cumplir protocolos de lavado de manos, de aislamiento, limpieza y desinfección del equipo biomédico, que garanticen una mayor prevención de las infecciones nosocomiales. (Caserta, 2016)

El inicio precoz de la alimentación enteral disminuye los días del soporte nutricional parenteral, llevando esto a un pronto retiro de accesos venosos centrales, además, la realización de procedimientos invasivos con técnicas estériles es útil para disminuir la infección asociada al cuidado de la salud en las unidades de cuidado intensivo neonatal. (Gaitán & Camacho, 2012)

El empleo de fluconazol profiláctico será reservado para aquellas unidades con alto índice de infecciones por hongos. No existe consenso sobre la utilización de probióticos para evitar las enterocolitis asociadas a la sepsis. (Sánchez, 2008)

## **2.3 SEPSIS Y LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA**

### **2.3.1 Marcapaso cardíaco**

El tejido muscular cardíaco (miocardio) cumple con la función mecánica (contracción) o la eléctrica (automatismo, conducción). Para cumplir con su función eléctrica presenta tres marcapaso: el nodo sinusal o sinoauricular (SA), el nodo aurículo-ventricular y las fibras de Purkinje. (Contreras, 2013)

(Contreras, 2013), señala que la actividad marcapaso se refiere a la capacidad del miocardio de generar sus propios estímulos, esto se logra por despolarización espontánea de la membrana

celular, generando así un potencial de acción (PA); esta propiedad eléctrica se denomina automatismo.

Es decir, que cualquier célula cardíaca con actividad marcapaso puede iniciar el latido pero solo uno de ellos, el mas fuerte puede generar un PA que comandará a todos los demás, y determinara la frecuencia cardíaca (FC). (Uberos, 2016)

(Uberos, 2016), señala que esta jerarquía esta basada en la frecuencia intrínseca de cada marcapaso, el nodo SA es el que genera con mayor rapidez los PA, por lo tanto es el marcapaso fisiológico del corazón.

(Contreras, 2013), manifiesta que el nodo SA es una estructura formada por células más pequeñas que las del miocardio común y con escasos filamentos contráctiles (células P), el nodo SA está ubicado en la unión de la aurícula derecha y la vena cava superior.

El potencial de acción cardíaco se origina en estos nodos, localizados en la aurícula derecha, así las células se despolarizan espontáneamente y crean potenciales de acción a una frecuencia intrínseca regular. (Contreras, 2013)

(Augusto, Tonolli, Campos, & Fernandes, 2011), indican que se pueden describir los eventos de un PA de la siguiente manera: la hiperpolarización que ocurre como consecuencia de la repolarización previa determina que se abran los canales HCN (del inglés, hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels). Estos canales no selectivos permiten el ingreso de Na<sup>+</sup> a la célula (corriente *I<sub>f</sub>*), comenzando así la despolarización diastólica.

La cinética de activación e inactivación de los canales determina las corrientes iónicas y de esa forma el ritmo cardíaco a partir del denominado reloj de la membrana. (Augusto, Tonolli, Campos, & Fernandes, 2011)

(Contreras, 2013) En el interior de la célula miocárdica se produce la liberación de  $\text{Ca}^{++}$  desde el retículo sarcoplasmático, de esta forma, las células marcapaso cardíacas poseen dos osciladores de diferente naturaleza, el reloj químico del  $\text{Ca}^{++}$  y el reloj eléctrico de los canales iónicos de la membrana plasmática.

El nodo SA inicia el impulso que genera latidos cardíacos rítmicos y regulares. A su vez, la FC intrínseca, determinada por el PA creado por el nodo SA, es modulado latido a latido, por ambas ramas del sistema nervioso autónomo (SNA), para convenir la FC de acuerdo a las demandas fisiológicas del individuo. (Contreras, 2013)

### **2.3.2 Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca**

La frecuencia cardíaca (FC) está determinada por la influencia del SNA sobre la frecuencia intrínseca del nodo SA; habitualmente se expresa como número de latidos por minuto (lpm), así para obtener un valor de FC en el ser humano puede tomarse el pulso durante 15 segundos, por ejemplo y hacer el cálculo para expresarlo en 1 minuto. (Cuestasa, Rizzottia, & Agüeroa, 2011)

La FC obtenida de este modo representa un promedio de la FC para ese minuto. Si en el mismo minuto calculáramos la FC instantánea, apreciaríamos las variaciones que ocurren latido a latido. (Uberos, 2016)

(Sudhir, 2003), señala que las oscilaciones en la duración del ciclo cardíaco se denominan variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) y ocurren incluso durante condiciones estables en reposo, sin modificaciones de la FC promedio.

Un ejemplo de VFC, es la arritmia sinusal respiratoria caracterizada por un aumento de la FC durante la inspiración y una disminución de la FC durante la espiración. (Martín & Delgado, 2014)

(Selig, Tonolli, Campos, & Fernández, 2011) señalan que la VFC puede explicarse por perturbaciones endógenas y exógenas a la función cardiovascular y por la respuesta dinámica de los sistemas reguladores que mantienen la homeostasis cardiovascular, entonces se determinó que las oscilaciones que se producen durante el ciclo cardíaco pueden aportar más información que el valor promedio del intervalo entre latidos.

(Contreras, 2013), indica que la relevancia clínica de la VFC se manifestó por primera vez en el área obstétrica, al constatar que la VFC estaba correlacionada con la viabilidad del feto, considerando que la depresión del sistema nervioso central secundaria a la hipoxia, lleva a la pérdida de la modulación latido a latido de la FC y por lo tanto a un latido tipo metrónomo (todos los intervalos idénticos).

(Sudhir, 2003), señala que las alteraciones en los intervalos entre latidos aparecen antes de cualquier cambio en la FC; entonces se diagnosticó sufrimiento fetal al detectar disminución de la VFC, lo cual precede al descenso patológico de la FC (bradicardia).

(Martín & Delgado, 2014), manifiestan que en este contexto la enfermedad se asociaría con un aumento de la regularidad y disminución de la variabilidad.

(Contreras, 2013), manifiesta que la gran dependencia de la VFC con el SNA se produce porque las descargas del SNA son moduladas por el SNC (centro vasomotor y respiratorio) y por influencias periféricas (movimientos respiratorios).

Por lo tanto, analizar la VFC no sólo proveería información sobre la actividad eferente del SNA sobre el corazón sino también acerca del estado funcional del propio nodo sinusal.

### **2.3.3 Cuantificación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC)**

La incorporación de herramientas informáticas en la investigación científica impulsó el gran desarrollo del análisis de la VFC; esta denominación se ha impuesto pese a que el análisis se basa en la duración del intervalo entre latidos, más que en la propia FC. (Ortiz & Mendoza, 2008)

(Cuestasa, Rizzottia, & Agüeroa, 2011) señalan que las variaciones en la duración del ciclo cardíaco pueden cuantificarse calculando índices de VFC a partir de la lista de intervalos entre latidos obtenida de algún tipo de registro que evidencie la actividad cardíaca, habitualmente, una de las derivaciones de un electrocardiograma (ECG).

Estos intervalos se denominan R-R o (RR) ya que sus características de amplitud y pendiente, la convierten en la onda más fácil de detectar en los complejo QRS y por lo tanto se mide la duración del ciclo cardíaco como el intervalo entre dos ondas R consecutivas.

Para calcular la mayoría de los índices de VFC, es necesario contar con una lista validada de intervalos RR normales, para asegurarse que no existan falsos positivos (por ejemplo, detección de ruido) o falsos negativos (por ejemplo, falla en la detección de una onda R por movimiento de la línea de base). (Augusto, Tonolli, Campos, & Fernandes, 2011)

(Contreras, 2013) indica que la duración del registro debe ser estandarizada cuando se quiere realizar comparaciones de valores de VFC, con un rango muy amplio, desde 5 min a 24 horas.

(Contreras, 2013); (Cuestasa, Rizzottia, & Agüeroa, 2011), indican que se han aplicado diversas metodologías para generar índices de VFC a partir de la lista de intervalos RR considerada como una serie temporal, que se describen a continuación:

#### ***2.3.3.1 Índices estadísticos***

Los métodos más simples para calcular índices de VFC se hacen en el ámbito del tiempo, aplicando análisis estadístico, tienen la ventaja de ser fácilmente reproducibles. En la clínica, los software que analizan los ECG de 24 h (Holter) incluyen análisis de VFC y varios índices estadísticos se definen a partir de este registro. Para calcular algunos índices se consideran los intervalos RR en su conjunto sin importar la secuencia temporal de los mismos (por ejemplo, SDNN). En otros casos se tiene en cuenta la diferencia de intervalos RR sucesivos (por ejemplo, rMSSD o pNN50). (Contreras, 2013)

### **Índices estadísticos de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca**



Índice (unidades)	Descripción
SDNN (ms)	El desvío estándar de todos los intervalos RR normales; del inglés: Standard Deviation of all NN* intervals
SDNN index (ms)	Promedio de los desvíos estándares de los intervalos RR tomados en segmentos de 5 min
RMSSD (ms)	Del inglés: Root-Mean-Square of Successive Differences (igual fórmula que SDNN pero sustituyendo la media del intervalo RR por el intervalo RR sucesivo). Estadísticamente equivalente al desvío estándar de las diferencias entre intervalos RR sucesivos (SDSD) [21]
pNN50 (ms)	Es el porcentaje de diferencias de intervalos RR sucesivos cuyo valor es mayor a 50 ms <sup>†</sup>

\*Los intervalos NN son los intervalos RR normales, es decir los que se obtienen luego del acondicionamiento de la lista de intervalos RR.

Los valores de VFC se ven afectados por el valor de FC; a mayor FC, dado un intervalo RR menor, es de esperar que el valor de SDNN también sea menor, así para independizarse del valor de FC al comparar índices de VFC, pueden utilizarse los índices normalizados para el valor del intervalo RR el cual se define, entonces, como el coeficiente de variación o CV (%) =  $\text{SDNN (ms)} / \text{intervalo RR (ms)} * 100$ . (Uberos, 2016)

### 2.3.3.2 Índices espectrales

Para el análisis por separado de la modulación de la FC por cada una de las dos ramas del SNA, se usa preferentemente la estimación de índices de VFC en el ámbito de la frecuencia. Se parte de la lista de intervalos RR normales graficados en función del tiempo (tacograma) luego de haberlos remuestreado para que en el eje de abscisas los puntos queden equiespaciados (intervalos iguales). (Sudhir, 2003)

El perfil del tacograma se trata como una señal compuesta por múltiples ondas de diferentes frecuencias. Se analiza la distribución de la potencia (varianza) en función de la frecuencia (análisis espectral). El espectro se divide en bandas de frecuencia y se estima la densidad espectral de la potencia de cada banda expresada en  $\text{ms}^2$ .

Se prefieren tiempos de análisis breves porque es imprescindible asumir que las condiciones son estacionarias. Por este motivo es de interpretación dudosa el análisis espectral realizado en registros de larga duración, incluso aunque se consideren segmentos breves y luego se los promedios.

Se identifican dos componentes espectrales principales en registros de corta duración en seres humanos: de baja frecuencia (Low-Frequency; LF: 0.04 a 0.15 Hz) y de alta frecuencia (High-Frequency; HF: 0.15 a 0.40 Hz).

La desventaja de los índices espectrales es que tienen requisitos más estrictos para poder realizar una estimación confiable. Además, la forma de estimarlos es muy diversa por lo que se hace difícil la comparación de valores de diferentes grupos de investigación. Los estándares para estas estimaciones no fueron establecidas en el esfuerzo de la Task Force del año 1999; y se sugiere entonces que se especifique según el método usado (por ejemplo, transformada rápida de Fourier o modelado autoregresivo), las condiciones seleccionadas para el procesamiento (tipo de interpolación, de ventana, etc.).

#### **2.3.3.3. Otros índices de VFC**

(Uberos, 2016), manifiesta que se han aplicado muchos otros métodos para el análisis de la VFC en el intento de obtener mayor información para su interpretación fisiológica y como predictor de riesgo. Los métodos geométricos cuantifican VFC a partir de la construcción de una figura geométrica; por ejemplo, a partir de un histograma de frecuencia de los intervalos RR.

Se han aplicado métodos no lineales para el análisis de la VFC. Dadas las complejas interacciones entre los osciladores intra y extra cardíacos que determinan la VFC, se ha postulado que un análisis basado en dinámica no lineal permitiría revelar aspectos que quedan ocultos con métodos lineales.

El gráfico de Poincaré, en el cual cada intervalo RR es graficado en función del intervalo RR precedente, es un método geométrico que permite evidenciar claramente la VFC. Se ha analizado desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo. Si bien, es considerado un método no lineal, la forma más común de cuantificar los índices de VFC a partir del mismo (sd1 y sd2) solamente informa sobre los aspectos lineales del fenómeno de la VFC. (Uberos, 2016)

A pesar de la gran diversidad de índices evaluados, no se ha podido definir un único índice para analizar la VFC que satisfaga todas las necesidades para considerarlo el elegido. (Uberos, 2016)

#### **2.3.3.5. Polar V800 como instrumento para monitorizar la FC**

Los sistemas de monitorización de la frecuencia cardíaca constan de dos elementos (transmisor y receptor) que se comunican de forma inalámbrica ; actualmente no hay un sistema de transmisión inalámbrico que sea un patrón guía. (Ortega, 2017)

Con una frecuencia de 5KHz, el sistema analógico presenta una frecuencia de transmisión entre los tres y trescientos KHz, que permite obtener información ante una baja atenuación de señal. (Ortega, 2017)

De los principales fabricantes de dispositivos para la monitorización de FC sólo Polar utiliza dicho sistema, el Polar V800 (modelo final de dispositivo sacado al mercado por Polar), logra monitorizar en tiempo real la frecuencia cardíaca.

El test grabación de RR de Polar V800 permite recopilar datos de la frecuencia cardíaca sin tener que acumular datos, se puede grabar periodos prolongados de tiempo, por ejemplo en un estado de reposo (en el caso de neonatos). (POLAR, 2017)

Dicha grabación de RR puede generar, recuperar y almacenar intervalos de RR y generar un análisis detallado.(POLAR, 2017)

Con el V800 se puede sincronizar el resultado de la grabación de RR en Flow a través de FlowSync, software que permite visualizar las grabaciones, realizadas en un primer análisis y exportar datos de intervalos de RR sin procesar ni filtrar para utilizarlos como herramientas de análisis de la variabilidad de frecuencia cardíaca. (POLAR, 2017)

Para más detalles ver apéndice N° 2 Manual V800.

### **2.3.4 Efectos de la sepsis en la función mecánica del corazón**

El efecto de la sepsis sobre la función mecánica del corazón (efecto inotrópico negativo) ha sido más estudiado que su efecto sobre el cronotropismo, aun así hay evidencia sobre el aumento de la FC y la disminución de la VFC en la sepsis.

Según (POLAR, 2017), indica que un incremento de la FC produce dos cambios en la función del nodo SA, uno es el incremento relativo de la actividad simpática y el otro la disminución de la actividad parasimpática.

Según Schumacher y col, cuando la pérdida de modulación autonómica podría aislar al corazón de sus mecanismos de control impidiendo que el sistema cardiaco se adapte a estímulos internos y externos a su vez, estas modificaciones en la modulación autonómica podrían ser causadas por actividad alterada del SNA (disfunción autonómica) y/o por la forma en la cual el corazón responde a dicha modulación (acoplamiento entre el SNA y el marcapaso cardíaco).

La disminución de la VFC en la sepsis podría explicarse entonces por un desequilibrio entre el sistema nervioso simpático y parasimpático.

## **2.4 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE SEPSIS NEONATAL EN EL ECUADOR**

Según (Ramírez, 2014), manifiesta que la infección neonatal representa alrededor del 30 al 40% de las muertes neonatales en los países en desarrollo, en Ecuador un 2 % se infecta intraútero y hasta un 10 % en el período neonatal.

Ademas menciona que con o sin ruptura de membranas, las tasas de infección es 5 veces más elevadas en neonatos prematuros, principalmente si la ruptura de membranas es mayor a 24 horas antes del parto.

En el Ecuador el síndrome de membrana hialina y las infecciones están entre las principales causas de Mortalidad neonatal.

En el servicio de Neonatología del Hospital Gineco- Obstétrico Isidro Ayora de Quito, la infección en recién nacidos es la segunda causa de mortalidad.

Entre los factores maternos relacionados con infección neonatal se encuentran infección de vías urinarias y ruptura de membranas mayor a 24 horas, cuya frecuencia fue del 33.4 y 20.5 %. (Flores & Gancino, 2012)

## **2.5 UNIDAD DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL GÍNECO OBSTÉTRICO LUZ ELENA ARISMENDI**

Cumpliendo con su primer año de servicio el Hospital Gineco Obstétrico Luz Elena Arismendy sirve acerca de 700.000 habitantes del sur, así como a los cantones Mejía, Rumiñahui también atiende a pacientes referidos de varias provincias como Cotopaxi y Tungurahua, por su ubicación en el barrio de la Nueva Aurora. (ANDES, 2017)

Este es un hospital con los estándares altos, equipamiento moderno y personal calificado cuenta con 170 camas para hospitalización ginecológica y hospitalización de alto riesgo obstétrico; 39 camas para neonatología; 10 lugares en cuidados intensivos maternos; 14 consultorios de consulta externa; la emergencia se atiende las 24 horas.

Su estructura consta de un laboratorio clínico, un centro quirúrgico que incluye 5 quirófanos, además se dispone del servicio de ecografía y rayos X. (Presidencia República del Ecuador, 2016)

Según (ANDES, 2017) , indica que en el hospital se realizaron 4640 atenciones hospitalarias Gineco-obstétricos, de los cuales 1134 atenciones fueron por servicios de neonatología y se concluyeron con ninguna muerte materna y tampoco neonatal.

Según el departamento de estadística del hospital Gineco Obstétrico Luz Elena Arismendi, hubieron 347 ingresos en el primer trimestre del año en curso, de los cuales, la patología más prevalente fue el SDR (68 %), seguida por la ictericia (13 %) y la sepsis neonatal (8,4 %).

## **CAPÍTULO III**

### **METODOLOGÍA**

#### **3.1. JUSTIFICACIÓN**

Según el (MSP, 2015), señala que la sepsis neonatal es una enfermedad usual en los servicios de cuidados neonatales, que genera alto costo sanitario ya que presenta complicaciones dentro de las graves la prematurez, que produce permanencia de los pacientes en las unidades por largo tiempo, mas el uso de insumos y de medicación, Por esta razón se investigando acerca de pronósticos de estos pacientes ya que desarrollan secuelas a largo plazo.

Teniendo disponibles pruebas diagnósticas con una adecuada sensibilidad y especificidad, podriamos diagnosticar la enfermedad de forma certera y lo más temprano posible.

Se han aprobado varios métodos diagnósticos, destacando las manifestaciones clínicas, las mismas que son inespecíficas, pero nos hacen sospechar la patología en recién nacidos con o sin factores de riesgo. Se utilizan también métodos diagnósticos de laboratorio, como son los reactantes de la fase aguda de la inflamación, los más utilizados son la interleucina 6, la procalcitonina, la proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular, las mismas que debido a su tiempo de vida media y tiempo de aparición no son herramientas de utilidad para el diagnósticos si se utilizan de forma aislada. Agunos de estos no se dispone de dichos marcadores en todas las unidades de neonatología debido a sus costos.



El diagnóstico definitivo se establece mediante el aislamiento del probable germen causal en una muestra de sangre periférica para realizar un hemocultivo, el mismo que según la literatura, también tiene una baja sensibilidad, además, no se encuentran disponibles siempre.

Por lo tanto, hay que admitir que aún no se cuenta con un marcador con suficiente sensibilidad, especificidad y accesibilidad que puedan identificar de forma precoz a los recién nacidos con sepsis.

El diagnóstico y manejo de estos pacientes debe ser multidisciplinario, investigar ciertos factores de riesgo maternos que puedan ser la causa de sepsis neonatal, como la ruptura prematura de membranas mayor a 18 horas y otros, nos permitirá predecir las posibles complicaciones que implican la recepción de un paciente con riesgo y realizar un diagnóstico y manejo precoz en el mismo.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, queremos implementar a los métodos diagnósticos ya establecidos, el monitoreo de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, técnica no invasiva, que dentro de las primeras 24 horas de vida, presenta variaciones en su normalidad, producidos por cambios en el sistema de conducción cardíaca, influenciado por el sistema nervioso autónomo, el mismo que actúa ante el estímulo de patógenos diversos, responsables de la sepsis temprana.

Ya que no se dispone de los aparatos específicos para la monitorización de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en las unidades neonatales de los hospitales públicos del país, en nuestro trabajo de investigación queremos utilizar un equipo empleado en la práctica deportiva, avalado para monitorizar la frecuencia cardíaca y su variabilidad. Hemos tomado como referencia la

técnica utilizada en el estudio: Variabilidad de la frecuencia cardiaca en neonatos prematuros y de término. (Selig, Tonolli, Campos Moreira da Silva y Fernandes de Godoy, 2011)

Al tener la certeza de la utilidad de esta técnica, queremos motivar a las autoridades pertinentes la socialización de nuestro tema de investigación

### **3.2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

Desconocemos si alteraciones en la VFC en RN con factores de riesgo de sepsis temprana, en las primeras 24 horas de vida, sirven como un predictor fisiológico precoz de dicha enfermedad.

### **3.3. OBJETIVOS**

#### **3.3.1. Objetivo general**

- Validar la VFC en RN con factores de riesgo de sepsis temprana, para su aplicación como método diagnóstico precoz.

#### **3.3.2. Objetivos específicos**

- Interpretar la VFC en RN con y sin factores de riesgo para sepsis.
- Demostrar que la VFC en las primeras 24 horas de vida predice sepsis temprana en RN con factores de riesgo.
- Implementar los parámetros de VFC obtenidos como herramienta para diagnosticar sepsis temprana en las unidades de neonatología.

- Fomentar el uso de la VFC como método diagnóstico precoz en sepsis neonatal temprana.

### **3.4. HIPÓTESIS**

No es procedente en un estudio transversal, la incorporamos porque la Pontificia Universidad Católica nos la solicita.

La sepsis neonatal temprana puede manifestarse precozmente con cambios en las constantes vitales, de las cuales, la VFC puede presentar oscilaciones, cuyos valores podrían ser utilizados como predictores de la enfermedad.

### **3.5. TIPO DE ESTUDIO**

Estudio descriptivo observacional individual transversal.

### **3.6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

#### **3.6.1. Criterios de inclusión**

- RN a término con riesgo de sepsis temprana.
- RN pretérmino tardíos con riesgo de sepsis temprana.
- RN con otras patologías como peso bajo, peso elevado, ictericia neonatal, distrés respiratorio.

### 3.6.2. Criterios de exclusión

- RN que sobrepasen las 24 horas de vida.
- RN prematuros extremos.
- RN con inestabilidad hemodinámica.
- RN con patología cardíaca previamente conocida o diagnosticada.

### 3.7. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional			
		Tipo de variable	Categoría	Escala	Indicador
Sepsis Temprana	Síndrome clínico caracterizado por signos de infección sistémica acompañados por bacteriemia que se puede desarrollar en los 3 primeros días de vida.	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No	Porcentaje
Edad Gestacional	Número de semanas gestacionales cumplidas	Cuantitativa	Continua	1. 34.6 – 36.6 semanas 2. 37 – 41.6 semanas	Porcentaje
Recién nacido a término	Producto de la concepción de 37 semanas a 41 semanas de gestación, equivalente a un producto de 2.500 gramos o más.	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No	Porcentaje

Pretérmino tardío	Producto de la concepción de un rango comprendido entre las 34 a 36,6 semanas de edad gestacional.	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No	Porcentaje
Peso	Masa de cuerpo en kilogramos.	Cuantitativa	Continua	1. 1500 - 2500 kg 2. 2500 - 3500 kg 3. mayor 3500 kg	Porcentaje
Sexo	Conjunto de características físicas biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos, determinado por la naturaleza.	Cuantitativa dicotómica	Nominal	1. Femenino 2. Masculino	Porcentaje
Frecuencia cardíaca	Es el número de contracciones o pulsaciones del corazón por unidad de tiempo.	Cuantitativa	Discreta	1. <120 por minuto 2. >160 por minuto	Promedio, desviación estándar, mínimo, máximo.
Variabilidad de la frecuencia cardíaca	La variación de la frecuencia cardíaca durante un intervalo de tiempo definido con anterioridad (nunca superior a 24 horas) en un análisis de períodos circadianos consecutivos. Tiempo transcurrido entre un intervalo R-R.	Cualitativa	Nominal	1 .Aumento 2 . Disminución	Proporción
Riesgo de sepsis	Es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumenta una probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión (OMS), en este caso, sepsis.	Cualitativa dicotómica	Nominal	1. Sí 2. No	Porcentaje
Ruptura Prematura de membranas	Rotura de las membranas fetales antes del nacimiento, mayor de 18 horas de evolución	Cualitativa dicotómica	Nominal	1. Sí 2. No	Porcentaje

6	Interleucina	Mediadores de la inflamación que se liberan precozmente en el curso de un cuadro séptico y es crucial en el inicio de la respuesta inmunitaria, alcanza su pico máximo a las 2h de inicio del estímulo bacteriano, por lo que sus niveles pueden encontrarse elevados antes del inicio de los síntomas.	Cuantitativa	Nominal	1. Negativo 2. Positivo	Porcentaje
o	Hemocultivo	Método diagnóstico para detectar bacterias u hongos en la sangre.	Cualitativa	Nominal	1. Positivo 2. Negativo	Porcentaje

### 3.8. UNIVERSO Y MUESTRA

El universo estuvo constituido por 100 neonatos, nacidos en el hospital Gineco-Obstétrico Luz Elena Arismendi, a término y pretérmino tardíos con riesgo de sepsis temprana y neonatos con otras patologías no infecciosas como peso bajo al nacimiento, peso elevado al nacimiento, ictericia neonatal, síndrome de distrés respiratorio, con estabilidad hemodinámica y sin patología cardíaca sospechosa o diagnosticada, hospitalizados en la unidad de neonatología.

La determinación de la muestra se realizó según el cálculo para estimar una proporción, conociendo la población. Sabemos que la proporción de los ingresos/diagnóstico de alta de la sepsis temprana en la unidad de neonatología del Hospital Luz Elena Arismendi fue del 19 % en el año 2016 (Departamento estadístico, 2017). El tamaño de la población estuvo constituido por recién nacidos cuyas patologías cumplieron los criterios de inclusión y fueron hospitalizados en los últimos tres meses previos a partir de la fecha de inicio del estudio.

Los criterios fijados son:

Estimación de la proporción con población conocida:

$$n_o = \frac{N Z^2 pq}{(N-1)E^2 + Z^2 pq}$$

$n_o$  = Número de sujetos necesarios

$N$  = Tamaño de la población

$Z^2$  = Valor de z corresponde al riesgo fijado

$p$  = Prevalencia del fenómeno de estudio

$q$  =  $1 - p$

$E^2$  = Precisión con la que se desea estimar el parámetro.

$N$  = 130

$P$  = 0,5

$Z^2$  = 1,96

$p$  = 0,19

$q$  = 0,81

$E^2$  = 0,05

$n$  = 85

El número mínimo de sujetos a estudiar es 85 pero se trabajó con un universo total de 100 pacientes, los mismos que nacieron en la institución en el periodo de realización del estudio y que cumplieron con los criterios de inclusión mencionados.

### 3.9. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

1. Se seleccionaron a los RN con los criterios de inclusión, los datos requeridos fueron tomados del expediente clínico.
2. A los RN seleccionados se les realizó monitoreo cardíaco utilizando la banda para registro electrocardiográfico del dispositivo POLAR V800, la cual fue ubicada en el tórax anterior.

3. La monitorización se realizó en la sala de neonatología, cuyo macroambiente fue óptimo para evitar alteraciones en la temperatura corporal del RN estudiado.
4. Durante la monitorización, se utilizó succión no nutritiva como método para evitar llanto y movimientos exagerados en los RN.
5. Se registró mínimo 1.000 intervalos R-R consecutivos en un tiempo comprendido entre 30 minutos a 1 hora, según lo permitió el RN.
6. Se realizó el mismo procedimiento con los RN sin patología infecciosa.
7. De los valores obtenidos, se determinó el comportamiento de los parámetros de la VFC en todos los RN seleccionados.
8. Para la obtención de datos se utilizó el programa del dispositivo Polar, que fue descargado en un tablet, posteriormente fueron trasladados a una base de datos de una computadora de escritorio. Del registro de la monitorización se adquirieron los siguientes datos:
  - Índices de dominio temporal: promedios (intervalo promedio N-N o frecuencia cardíaca promedio), sumatorias (SNN50), desvíos estándar (DENN, DEANN, DENNI) y un estadístico similar al error estándar (RMSCD).
  - Índices del dominio de la frecuencia: potencia de alta frecuencia (AF), potencia de baja frecuencia (BF), potencia de muy baja frecuencia (MBF), potencia de frecuencia ultra baja (UBF) y potencia total de frecuencia (TF).
9. Con los resultados se interpretó la prueba diagnóstica.
10. La monitorización, el registro y la tabulación de los datos fueron realizados por las autoras.

### **3.10. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS**

#### **a) Técnica de análisis**



Siguiendo los objetivos de este estudio se caracterizó a la muestra a través de medidas estadísticas descriptivas: para las variables cuantitativas se aplicó media, mínimos, máximos y desviación estándar, mientras que para las variables cualitativas se aplicó porcentajes.

Para determinar la independencia de las variables: riesgo de sepsis, RPM mayor a 18 horas, IL6, hemocultivo y VFC, se utilizaron pruebas estadísticas de Mann-Whitney y Fisher.

Para la validación de la prueba diagnóstica se utilizó sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, RV y curvas ROC.

Para la tabulación de datos se utilizó el programa Excel y para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 24.

### **3.12. ASPECTOS BIOÉTICOS**

#### **3.12.1. Beneficios para los sujetos involucrados en el estudio**

El beneficio no fue inmediato para los neonatos involucrados en la investigación, sin embargo, si se demuestra el objetivo principal del estudio, podrá instaurarse a la VFC como métodos diagnóstico preclínico de sepsis temprana en aquellos neonatos con riesgo, para iniciar un tratamiento adecuado y oportuno y evitar así las complicaciones de la enfermedad.

#### **3.12.2. Los riesgos y posibles molestias**

Los riesgos fueron mínimos, los RN estudiados presentaron irritabilidad y reacción local leve y breve en el área donde se colocó el sensor.

### **3.12.3. Obtención de consentimiento para la participación en el estudio**

A los representantes legales de los RN se les informó sobre los propósitos, beneficios, riesgo y posibles molestias de la monitorización de la VFC. Una vez informados, aceptaron o rechazaron formar parte de estudio. Si la respuesta fue positiva, firmaron el consentimiento informado y posterior a ello, se monitorizó a los RN seleccionados.

### **3.12.4. Confidencialidad de la información**

La información fue confidencial, cada registro de la VFC se manejó con un código asignado por las autoras, manteniendo en el anonimato el nombre de RN, el manejo de la información se realizó a partir del código asignado, conservando la confidencialidad de los datos obtenidos.

## CAPITULO IV

### RESULTADOS

Se efectuó un estudio descriptivo observacional individual transversal en 100 RN, en el hospital Gineco Obstétrico Luz Elena Arismendi, a los cuales se les monitorizó la VFC en un determinado tiempo.

#### 4.1. DISTRIBUCIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN

La población tuvo las siguientes patologías: (Tabla 1)

*Tabla 1*  
*Distribución general de la población*

Patologías	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
Riesgo de sepsis por ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas	28	28,0
Pretérmino tardíos	18	18,0
Peso bajo	19	19,0
Peso elevado	20	20,0
Ictericia patológica	4	4,0
Síndrome de distrés respiratorio	11	11,0
<b>TOTAL</b>	<b>100</b>	<b>100,0</b>

#### 4.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS NEONATOS ESTUDIADOS

Estuvo constituida por neonatos que no sobrepasaron 24 horas de vida, recién nacidos a término y pretérmino tardíos y recién nacidos con peso bajo, peso adecuado y peso elevado al nacimiento. (Tabla 2)

*Tabla 2*

*Características de los neonatos estudiados*

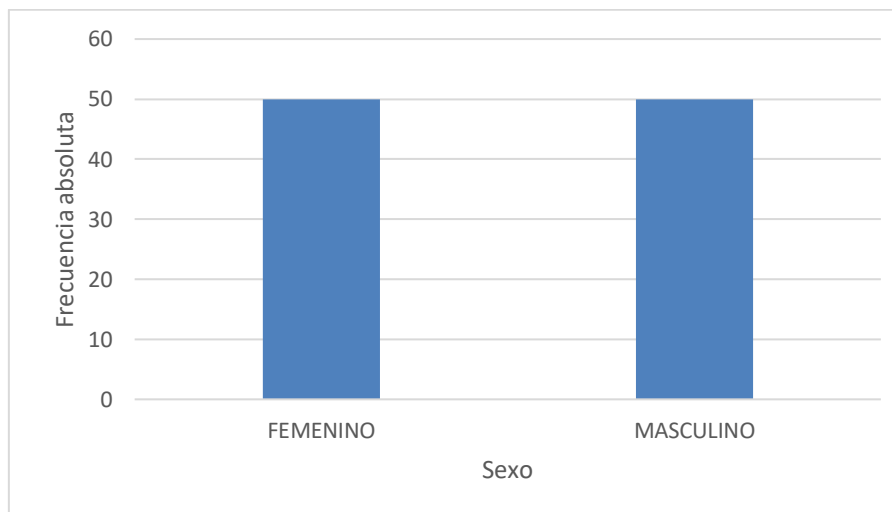
Características	Número de recién nacidos	Mínimo	Máximo	Media
Horas de vida	100	5,00	24,00	17,2900
Edad gestacional (semanas)	100	34,00	41,10	37,9340
Peso (gr)	100	1.680,00	4.225,00	2.802,0000

### 4.3. ANÁLISIS UNIVARIAL

#### 4.3.1 Sexo

Hubo una distribución equitativa entre recién nacidos de sexo femenino o masculino. (Gráfico

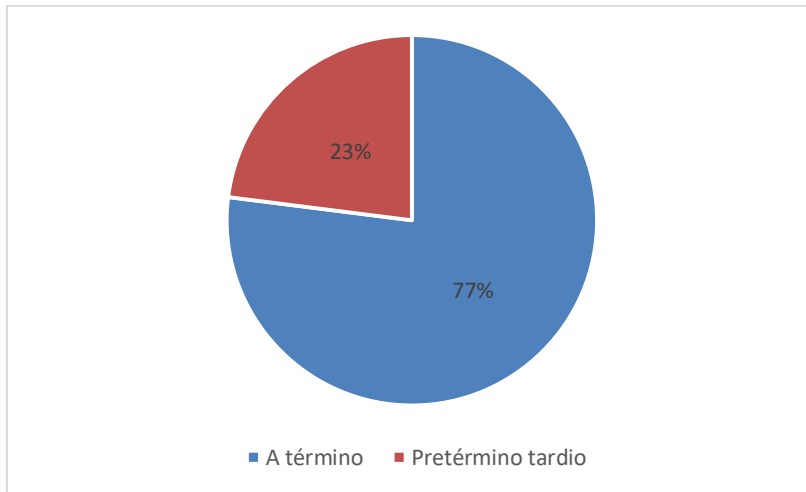
1)



*Gráfico 1 Distribución de la población por sexo.*

#### 4.3.2 Edad gestacional

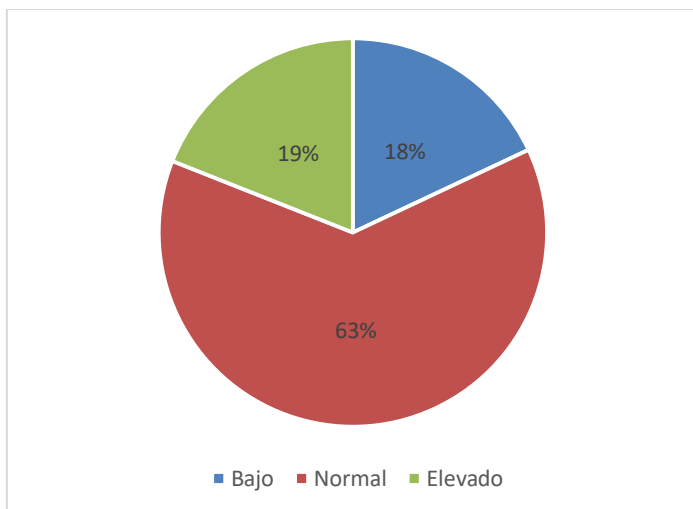
La mayoría (3 de cada 4) fueron a término. (Gráfico 2)



*Gráfico 2 Distribución de edad gestacional. (Frecuencia relativa %)*

#### 4.3.3 Peso

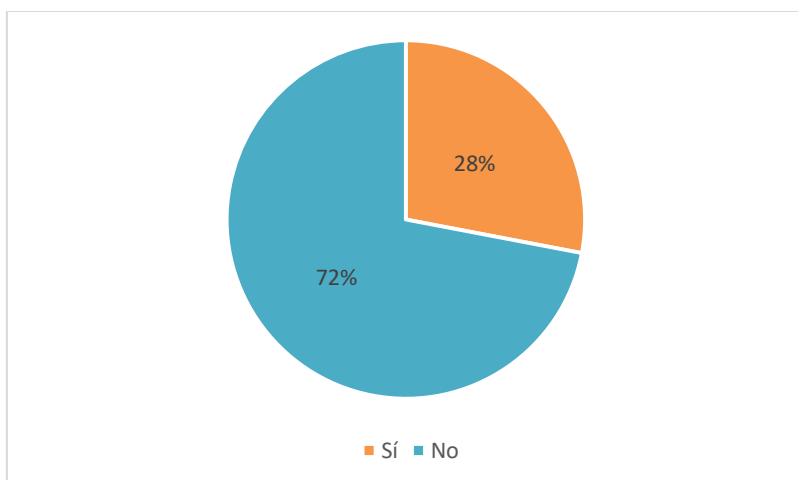
La mayoría tuvieron peso adecuado al nacimiento. (Gráfico 3)



*Gráfico 3 Distribución de peso. (Frecuencia relativa %)*

#### **4.3.4 Riesgo de sepsis por RPM mayor a 18 horas**

De los 100 RN, 28 tuvieron riesgo de sepsis por RPM mayor a 18 horas. (Gráfico 3).



*Gráfico 4 Recién nacidos con riesgo de sepsis por RPM mayor a 18 horas. (Frecuencia relativa %)*

#### **4.3.5 Interleucina 6**

De los 100 RN, sólo a 61 se les realizó determinación de IL 6 en sangre, tanto a recién nacidos con y sin riesgo de sepsis, según el criterio clínico de los médicos de la unidad, de estos, la mayoría obtuvo resultado negativo según el valor de referencia del laboratorio de la unidad. (Tabla 3)

*Tabla 3  
Interleucina 6*

Interleucina 6	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa ( %)
Positivo	29	29,0
Negativo	32	32,0
Total	61	61,0
No realizado	39	39,0
Total	100	100,0

#### 4.3.5 Hemocultivos

Se realizó hemocultivos sólo a 58 RN, incluidos pacientes con riesgo de sepsis y sin ella, según el criterio clínico de los médicos de la unidad. De los resultados obtenidos, sólo 2 hemocultivos fueron positivos. (Tabla 4)

*Tabla 4*  
*Hemocultivos*

Hemocultivos	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
Positivo	2	2,0
Negativo	56	56,0
Total	58	58,0
No realizado	42	42,0
Total	100	100,0

#### 4.4 ANÁLISIS BIVARIAL

##### 4.4.1 Variabilidad de la frecuencia cardíaca y riesgo de sepsis

Del análisis de los parámetros (temporales y espectrales) de la VFC en los neonatos, el único parámetro que tuvo diferencia estadísticamente significativa entre los RN con y sin riesgo de sepsis, fue el promedio de la FC. Se utilizó Mann-Whitney, ya que en las pruebas de normalidad se encontró una  $p < 0.05$ . (Tabla 5)



**Tabla 5**  
**Variabilidad de la frecuencia cardíaca y riesgo de sepsis**

Parámetros de la VFC	Riesgo de sepsis	Media	Desviación standar	Límite inferior	Límite superior	Prueba de normalidad	Valor de p
FC promedio	Sí	107,5357	19,54573	99,9567	115,1148	0,016	0,043
	No	115,8056	20,02157	111,1007	120,5104	0,004	

#### 4.4.2 Ruptura prematura de membranas mayor a 18 horas y elevación de la interleucina

#### 6

Para la independencia entre RPM mayor a 18 horas y elevación de la IL6, se utilizó Chi cuadrado de Pearson ( $\chi^2$ ), porque se obtuvo un 0% de casillas inferiores a 5. El resultado rechaza la independencia de las variables. (Tabla 6)

**Tabla 6**  
**Independencia entre ruptura prematura de membranas mayor a 18 horas y elevación de IL 6**

			RPM >18 horas		Total
			Sí	No	
IL 6	Positivo	Frecuencia absoluta	20	9	29
		Frecuencia relativa	71,4%	27,3%	47,5%
	Negativo	Frecuencia absoluta	8	24	32
		Frecuencia relativa	28,6%	72,7%	52,5%
Total	Frecuencia absoluta		28	33	61
	Frecuencia relativa		100,0%	100,0%	100,0%

**Tabla 7**

*Independencia entre ruptura prematura de membranas mayor a 18 horas y elevación de IL 6 ( $X^2$ )*

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	11,842 <sup>a</sup>	1	0,001		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	10,138	1	0,001		
Razón de verosimilitud	12,240	1	0,000		
Prueba exacta de Fisher				0,001	0,001
Asociación lineal por lineal	11,648	1	0,001		
N de casos válidos	61				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 13,31.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

#### **4.4.3 Ruptura prematura de membranas mayor a 18 horas y hemocultivo positivo**

Para la independencia entre RPM mayor a 18 horas y hemocultivo positivo, se utilizó la prueba exacta de Fisher, dado que en el 50% de casillas se obtuvo una frecuencia esperada inferior a 1 (0,97).

El resultado acepta la independencia de las variables. (Tabla 8)

**Tabla 8**

*Independencia entre ruptura prematura de membranas mayor a 18 horas y hemocultivo positivo*

			RPM >18 horas		Total
			Sí	No	
Hemocultivo	Positivo	Frecuencia absoluta	1	1	2
		Frecuencia relativa	3,6%	3,3%	3,4%
	Negativo	Frecuencia absoluta	27	29	56
		Frecuencia relativa	96,4%	96,7%	96,6%
	Total	Frecuencia absoluta	28	30	58
		Frecuencia relativa	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 9

*Independencia entre ruptura prematura de membranas mayor a 18 horas y hemocultivo positivo prueba de Fisher*

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0,002 <sup>a</sup>	1	0,960		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	0,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	0,002	1	0,960		
Prueba exacta de Fisher				1,000	0,737
Asociación lineal por lineal	0,002	1	0,961		
N de casos válidos	58				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0,97

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

## 4.5 EVALUACIÓN DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Se utilizaron las siguientes pruebas:

- Pruebas de exactitud: Sensibilidad y especificidad.
- Pruebas de seguridad: VPP y VPN.
- RV.
- Curvas ROC.

### 4.5.1 Interleucina 6 y riesgo de sepsis

Los datos calculados para la evaluación del incremento de la IL 6 y el riesgo de sepsis se indican a continuación. (Tabla 10).

*Tabla 10*  
*Evaluación entre IL 6 y riesgo de sepsis*

		<b>Riesgo de sepsis por RPM</b>		
		Si	No	Total
<b>IL 6</b>	Positivo	20	9	29
	Negativo	8	4	12
	Total	28	13	61

71	Sensibilidad
72	Especificidad
68	VP+
75	VP-
2,5	RV+
0,4	RV-

#### 4.5.2 Hemocultivo y riesgo de sepsis

Los datos calculados para la evaluación del hemocultivo positivo y el riesgo de sepsis se indican a continuación. (Tabla 11).

*Tabla 11*  
*Evaluación entre hemocultivo positivo y riesgo de sepsis*

<b>Hemocultivo</b>	<b>Riesgo de sepsis</b>		<b>Total</b>
	Sí	No	
Positivo	1	1	2
Negativo	27	29	56
Total	28	30	58

4	Sensibilidad
---	--------------

97	Especificidad
50	VP+
52	VP-
12	RV+
0,6	RV-

#### 4.5.3 Variabilidad de la frecuencia cardíaca y riesgo de sepsis

El único parámetro encontrado con una mayor sensibilidad y especificidad en los neonatos con riesgo de sepsis, fue el número de intervalos R – R (m R – R). (Tabla 12)

*Tabla 12*

*Sensibilidad y especificidad del parámetro m R-R y riesgo de sepsis*

m R-R (ms)				
Área	Error estándar <sup>a</sup>	Significación asintótica <sup>b</sup>	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
0,602	0,067	0,115	0,471	0,733

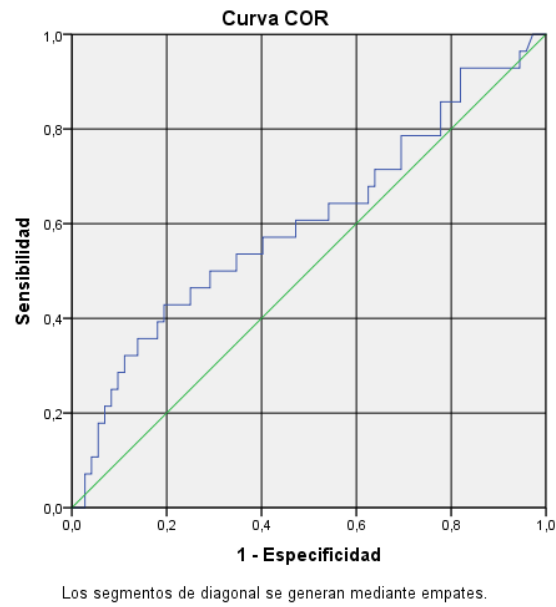
Las variables de resultado de prueba: m RR (MS) tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

El punto de corte tomado fue 573,8 ms, con lo que se obtuvo una sensibilidad del 64,3% y una especificidad del 37,0%.

Dado que el área obtenida bajo la curva es 0,6, este parámetro de la VFC tiene baja exactitud para discriminar a los RN con riesgo de sepsis.



*Gráfico 5 Sensibilidad y especificidad del parámetro  $m$  R-R y riesgo de sepsis*

## **CAPÍTULO V**

### **DISCUSIÓN**

En el presente estudio se evaluaron 100 recién nacidos del hospital Gineco Obstétrico Luz Elena Arismendi, de febrero a junio del 2017, a quienes se le realizó monitoreo de la VFC con el equipo Polar V 800.

El monitoreo se realizó a RN con riesgo de presentar sepsis temprana debido a RPM mayor a 18 horas y a RN con otras patología (pretérmino tardíos, peso bajo, peso elevado, ictericia patológica, SDR), en las primeras 24 horas de vida.

El 28 % de los RN tuvieron riesgo de presentar sepsis temprana por RPM mayor a 18 horas y el 72 % restantes tuvieron las otras patologías. Del total de población estudiada, el riesgo de sepsis temprana fue la patología con mayor porcentaje.

Se encontraron las siguientes características: El 50 % fueron hombre y el 50 % mujeres. La edad promedio fue 17 horas (entre 5 y 24 horas de vida). La edad gestacional promedio fue 38 semanas de edad gestacional (entre 34 y 41 semanas), de estos el 77 % fueron a término. El promedio de peso expresado en gramos fue 2.800 (entre 1.680 y 4.225 gramos), de estos el 63 % tuvieron peso adecuado, el 18 % peso bajo y el 19 % peso elevado.

De los 100 pacientes estudiados, se determinó IL 6 a 61 recién nacidos (61 %), de los cuales 29 (29 %) obtuvieron un valor mayor a 7 pg/ml, es decir positivo, mientras que 32 (32 %) obtuvieron un valor menor a 7 pg/ml, es decir negativo.

La RPM mayor a 18 horas y el incremento de la IL 6 no son independientes, utilizando Chi cuadrado se consiguió una  $p < 0,05$  (0,001, IC 95%), lo que demuestra que en los RN con RPM mayor a 18 horas hay incremento de la IL 6.

La probabilidad de que un RN con riesgo de sepsis tenga IL 6 positiva o negativa fue casi la misma (sensibilidad 71 %, especificidad 72 %, VPP 68 %, VVN 75 %, RV+ 2,5). Es decir que la exactitud de la prueba es igual en RN con o sin riesgo de infección.

En contraste, hubo 3 veces mas probabilidad de que aquellos con riesgo de sepsis tuvieran IL 6 positiva (RV+ 2,5). Arnon et al. en su revisión: Pruebas diagnósticas en sepsis neonatal; indica que la IL 6 y otras citoquinas, aumentan en los lactantes infectados en relación a los no infectados, dato que no concuerda con el nuestro, mientras que Costa et al. reporta una sensibilidad entre 70 y 100%, especificidad entre 65-100%, VPN entre 80 y 100% según las series, datos similares obtenidos en nuestro estudio.

Se tomaron hemocultivos a 58 RN (58 %), encontrando 2 resultados positivos (2 %) y 56 resultados negativos (56 %) a las 72 horas de incubación.

La RPM mayor a 18 horas y el hemocultivo positivo son independientes, ya que con Fisher se encontró una  $p > 0,05$  (1,0, IC 95 %), corroborando que en nuestra población los hemocultivos pudieron ser positivos tanto en RN con RPM mayor a 18 horas, como en aquellos que no tuvieron RPM o que los hemocultivos requieren optimizarse técnicamente para asegurar su confiabilidad.

La probabilidad de que un RN con riesgo de sepsis tenga hemocultivo positivo es del 4 % (sensibilidad 4 %), y que tenga un hemocultivo negativo es 97 % (especificidad 97 %), mientras



que, en los dos grupos (riesgo de sepsis por RPM y con otras patologías como la prematurez), la probabilidad de tener un hemocultivo positivo o negativo es casi la misma (VPP 50 % y VPN 52 %), además, los que tuvieron hemocultivo positivo tendrán 11 vez más probabilidad de tener sepsis (RV +). Estos datos podrían correlacionarse con lo reportado por Polin et al. en: Tratamiento de los recién nacidos con sepsis bacteriana sospechosa o comprobada de inicio temprano, donde indica que en la sepsis, hasta el 25 % tienen una bacteriemia de conteo de colonias baja ( $\leq 4$  UFC / mL), lo que hace que este método tenga una baja sensibilidad, y por Morven et al; en su revisión: Características clínicas, evaluación y diagnóstico de sepsis en neonatos prematuros tardíos y a término; indicando que el diagnóstico definitivo se establece mediante un hemocultivo positivo, con una sensibilidad de aproximadamente el 90 %.

El promedio de la FC fue el único parámetro estadísticamente significativo con una  $p < 0,05$  (0,043, IC 95 %), lo que significa que los pacientes con riesgo de sepsis tienen frecuencias cardíacas menores (107, DE 19 latidos por minuto) que los que no tienen riesgo de enfermedad (115, DE 20 latidos por minuto), lo que se corrobora en el estudio de Uberos et al. que indica que la bradicardia y la disminución de la VFC pueden encontrarse de manera temprana en RN con sepsis previa a su instauración clínica. El resto de parámetro de la VFC (de dominancia y temporales) no tuvieron una diferencia significativa.

De los parámetros de la VFC el número de intervalos R-R (m R-R) fue el único que tuvo una sensibilidad (64 %) y especificidad (37 %) algo mayor relacionado a los otros parámetros (temporales y de frecuencia).

El punto de corte del parámetro m R-R fue 573 ms, de donde se obtuvo la sensibilidad y especificidad mencionadas. Sudhir et al. en su estudio sobre VFC en RN sanos, encontró que en

esta población el valor de m R-R fue en promedio 456.78 ms (DE 30.77), con un valor máximo de 545.00 ms, con lo que podemos afirmar que se encuentra elevado en los RN con riesgo de sepsis por RPM mayor a 18 horas en relación a los sanos, pero no es confiable por su baja sensibilidad y especificidad.

La elección de un punto de corte óptimo debería realizarse con una medida de referencia estándar, lo que implicaría monitorizar a RN con sepsis temprana diagnosticados con hemocultivo positivo, datos que no se disponen hasta la actualidad.

El área bajo la curva (ABC) de 0,60, significa que un RN seleccionado al azar del grupo de enfermos tendrá el 60 % de las veces una disminuida la VFC en relación a uno del grupo de sanos.

Además, ya que el área de la curva se encuentra entre 0,5 y 0,7 (baja exactitud), este parámetro de la VFC por sí sólo, no es un marcador determinante para el diagnóstico de sepsis temprana en RN con riesgo por RPM mayor a 18 horas. Podría ser útil asociado a otros métodos diagnósticos, pero no es útil para realizar screening en esta población de riesgo.

## **CAPÍTULO VI**

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

#### **6.1 CONCLUSIONES**

Las pruebas de validación de la VFC, demostraron que estos parámetros por si solos, no pueden ser aplicados como único método diagnóstico preclínico en sepsis temprana.

Cuando hubo RPM mayor a 18 horas, los únicos parámetros de la VFC que tuvieron relevancia fueron la FC promedio y m R-R, siendo la FC promedio inversamente proporcional al m R-R, es decir, a menor FC, mayor número de intervalos R-R.

La disminución de la VFC mostró baja exactitud diagnóstica, por lo tanto no se debería utilizar aisladamente.

Es conocido que la RPM mayor a 18 horas es un importante factor de riesgo para sepsis temprana, además, datos de laboratorio como la IL 6 y el hemocultivo son herramientas útiles, aunque no siempre certeras para el diagnóstico de sepsis, información que se corrobora en nuestro estudio.

Ya que la disminución de la VFC por si sola no es un método diagnóstico exacto de sepsis temprana, se debe tomar en cuenta conjuntamente con los antecedentes prenatales, datos clínicos sugestivos y pruebas de laboratorio complementarias.

## **6.2 RECOMENDACIONES**

Se requiere más estudios de investigación sobre sepsis temprana y VFC, para poder obtener valores de referencia y así fomentar su uso como método diagnóstico precoz según los resultados obtenidos.

La sepsis neonatal es una patología de gran impacto sanitario, por lo se sugiere seguir investigando sobre una prueba diagnóstica con una alta sensibilidad para poder tratar y determinar precozmente la enfermedad y así evitar complicaciones, las cuales generan una alta morbilidad neonatal.

Ya que la sepsis neonatal genera un alto costo sanitario, se requiere de una prueba diagnóstica con alta especificidad, para evitar tratamientos innecesarios.

Considerando que el hemocultivo presentó una baja sensibilidad en nuestro estudio, recomendamos sumar otros métodos diagnósticos a la experiencia clínica del médico para evitar intervenciones y tratamientos innecesarios.

## REFERENCIAS

- ANDES. (2017). *La Maternidad Luz Elena Arismendy, en el sur de Quito, cumple un año de funcionamiento*. Agencia pública de noticias del Ecuador y Suramérica. Obtenido de <http://www.andes.info.ec/es/noticias/maternidad-luz-elena-arismendy-sur-quito-cumple-ano-funcionamiento.html>
- Arnon, S., Litmanovitz, I. (2008). *Diagnostic tests in neonatal sepsis*. *Curr Opin Infect Dis.*; 21(3): pp 223. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=1844896>
- Augusto, F., Tonolli, R., Campos, E., & Fernandes, M. (2011). *Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en Neonatos Prematuros y de Término*. *Rev. Arq Bras Cardiol*;96(6): pp443-449. Obtenido de [http://www.scielo.br/pdf/abc/v96n6/es\\_aop05211.pdf](http://www.scielo.br/pdf/abc/v96n6/es_aop05211.pdf)
- Cárdenas, A. (2017). *Sepsis: Las 4 claves para mantenerte actualizado*. *Rev Medicus*; 18(4): pp 123. Obtenido de <https://sapiensmedicus.org/sepsis-las-6-claves-diagnosticas/>
- Caserta, M. (2016). *Sepsis neonatal*. *Rev Rochester Medical Center. Manual MSD*; 13(7): pp 15. Obtenido de <http://www.msmanuals.com/es-ec/professional/pediatr%C3%ADa/infecciones-en-reci%C3%A9n-nacidos/sepsis-neonatal>
- Cobo, D., & Daza, P. (2011 ). *Signos vitales en pediatría*. *Revista Gastrohnap*;13(1): pp 58-70 . Obtenido de <http://revgastrohnap.univalle.edu.co/a11v13n1s1/a11v13n1s1art6.pdf>

- Contreras, P. (2013). *Reducción de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en sepsis experimental: explicaciones desde el corazón. Tesis de Ciencias Biológicas; PEDECIBA área biología. Montevideo*. Recuperado el 12 de 03 de 2016
- Coronell, W., Pérez, C., Guerrero, C., & Bustamante, H. (2011). *Sepsis neonatal. Rev.Enfermedades Infecciosas en Pediatría Vol. XXIII Núm. 90: pp 32-39*. Obtenido de <http://www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfped/eip-2009/eip094f.pdf>
- Costa, M. (2011). *Marcadores biológicos de infección neonatal. Análisis sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca: Un nuevo enfoque en la metodología de la investigación clínica de la sepsis neonatal. Rev Pediatr Res; 109(4): pp 114-117: 333-338*. Recuperado el 16 de 12 de 2016
- Couderc, R., Mary, R., & Veinberg, F. (2004). *Marcadores de inflamación en pediatría. Acta Bioquím Clín Latinoam; 38 (4): pp 513-7*. Obtenido de <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v38n4/v38n4a13.pdf>
- Cuestasa, B., Rizzottia, A., & Agüeroa, G. (2011). *Análisis sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca: un nuevo enfoque en la metodología de la investigación clínica de la sepsis neonatal. Arch. argent. Pediatr; 109(4): pp 125-145 Buenos Aires*. Obtenido de [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-00752011000400009](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752011000400009)
- Dong, Y., & Speer, C. (2015). *Late-onset neonatal sepsis: recent developments Rev.Arch Dis ChildFetal Neonatal; 100(3): pp 57-63*. Recuperado el 17 de 12 de 2016

- Donna, M., & Kang, P. (2005). *Sepsis: cuando las defensas se vuelven mortales*. *Rev. Nursing*; 23 (5): pp 76. Obtenido de <http://www.sciencedirect.com/sdfe/pdf/download/eid/1-s2.0-S0212538205714217/first-page-pdf>
- Fairchild, K., & O'Shea. (2013). *Septicemia mortality reduction in neonates in a heart rate characteristics monitoring trial* *Rev. pediatr* 74(5), pp 570-575.
- Fernández, J., López, Q., Coto, A., Ramos, A., & Ibáñez, L. (2011). *Sepsis del recién nacido*. *Rev. Neonatología Hospital Universitario Central de Asturias*; 123(23): pp 19-24. Obtenido de [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/21\\_0.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/21_0.pdf)
- Fernández, L., López, L., Ortega, D., & Cuadrado, A. (2010). *Marcadores biológicos de sepsis e inflamación. Taller del Laboratorio Clínico Asociación Española de Biopatología Médica 2010*. Obtenido de <http://www.aebm.org/formacion%20distancia/distancia%202009-2010/taller%202009-2010/monografias%202009/7.-%20MARCADORES%20SEPSIS.pdf>
- Flores, J., & Gancino, M. (2012). *Factores obstétricos que inciden en la sepsis neonatal en pacientes que fueron atendidas en el hospital gineco- obstétrico Isidro Ayora en el período enero a diciembre 2011 [Tesis de Obstetrícia]*. Universidad Central del Ecuador. Quito-Ecuador.
- Gaitán, C. (2014). *Riesgo de sepsis en recién nacidos a término con antecedente de ruptura de membranas ovulares [ Tesis Medicina]*. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia.

Recuperado el 18 de 07 de 2017, de

<http://www.bdigital.unal.edu.co/12304/1/cesaraugustogaitansanchez.2014.pdf>

Gaitán, C., & Camacho, S. (2012). *Sepsis neonatal. Rev. CCAP;13( 2 )*: pp 47-67. Obtenido de [https://scp.com.co/precop-old/pdf/2\\_1.pdf](https://scp.com.co/precop-old/pdf/2_1.pdf)

Giles, D., Draper, N., & Neil, W. (2016). Validity of the Polar V800 heart rate monitor to measure RR intervals at rest *Rev. Eur J Appl Physiol*,116(4); 563-571 .

Herbst, A., Källén, K. (2007). *Time between membrane rupture and delivery and septicemia in term neonates. Obstet Gynecol;110(3): 612.* Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=17766608>

Iraola, M. (2008). *Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, sepsis grave y shock séptico. Rev.Cien Salud; 11(1): pp 23-78.* Recuperado el 16 de 12 de 2016, de [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/urgencia/17\\_sepsis.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/urgencia/17_sepsis.pdf)

Jiménez, A., Candel, F, & González, C. (2014). *Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. Rev. Enferm Infecc Microbiol Clin; España;32: pp 177-90.* Obtenido de <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-utilidad-los-biomarcadores-inflamacion-e-S0213005X13000104>

López, J., Sastrea, D., & Pérez, B. (2010). *Definiciones de sepsis neonatal: un largo camino por recorrer. Rev. analesdepediatria; 65 (6): PP 121 2006 /.* Obtenido de



<http://www.analesdepediatria.org/es/definiciones-sepsis-neonatal-un-largo/articulo/13095843/>

M, J. R., Danilo, F., Marcos, V., Liliana, B., & Renata, M. (2010). *Neonatal Sepsis and Inflammatory Mediators Heart rate variability analysis: a new approach in clinical research methodology for neonatal sepsis* Rev. Arch Argent Pedia 109(4), pp. 333-338.

Obtenido de <http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v109n4a09.pdf>

Martín, L., & Delgado, M. (2014). *Trastornos del ritmo en el recién nacido*. Acta Pediátr;35: pp148-158. México. Obtenido de <http://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2014/apm142i.pdf>

MSP. (2015). *Guía de Práctica Clínica (GPC). Ruptura prematura de membranas pretérmino, diagnóstico y tratamiento. 1ª Edición, Quito: MSP: Dirección Nacional de Normatización*. Obtenido de <http://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2014/05/GPC-RPMP-FINAL-08-10-15.pdf>

Nava, D., & Escobar, N. (2009). *Ruptura prematura de membranas y sepsis en recién nacidos de término*. Rev. Medigraphic; 75(5):pp 205- 208. Obtenido de <http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2009/sp095b.pdf>

Ortega, J. (2017). *Monitorización de la Frecuencia Cardíaca en Natación*. Rev. GSE; 12(8): pp 18. Obtenido de <http://g-se.com/es/entrenamiento-en-natacion/blog/monitorizacion-de-la-frecuencia-cardiaca-en-natacion>

Ortiz, J., & Mendoza, D. (2008). *Variabilidad de la frecuencia cardiaca, una herramienta útil.*

*Revista Digital Buenos Aires; 13 (121): pp 35-56 .* Obtenido de

<http://www.efdeportes.com/efd121/variabilidad-de-la-frecuencia-cardiaca-una-herramienta-util.htm>

Pastrana, L., Ordoñez, W., & Ibáñez, C. (2007). *Incidencia de sepsis neonatal temprana en*

*neonatos con antecedente de ruptura prematura de membranas en el hospital*

*universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, [Tesis Medicina].Universidad sur colombiana de Neiva .* Obtenido de

<https://contenidos.usco.edu.co/images/documentos/grados/T.G.Medicina/231.T.G-Carlos-Ferney-Iba%C3%B1ez,-Luis-Octavio-Pastrana,-William%20Alveiro-Ordo%C3%B1ez%20Mu%C3%B1oz-2007.pdf>

Perotti, E., Cazales, G., & Marte, M. (2005). *Estrategias para el diagnóstico de sepsis neonatal*

*tardía. Rev. Méd. Urug. 21 (4): pp 12-19 Montevideo .* Obtenido de

[http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-03902005000400009](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902005000400009)

Polin, RA., Benitz, W., Carlo, WA., Cummings, J., Kumar, P., et al. (2012). *Management*

*of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis; 129(5): 1006-15. doi:*

*10.1542/peds.2012-0541.*

Recuperado

de

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=22547779>

POLAR. (2017). *Conceptos y procedimientos de la grabación de RR.* Obtenido de

[http://support.polar.com/es/support/how\\_to\\_record\\_heart\\_rate\\_with\\_polar\\_v800\\_rr\\_recording](http://support.polar.com/es/support/how_to_record_heart_rate_with_polar_v800_rr_recording)

- Presidencia República del Ecuador. (2016). *Inauguración de la maternidad del sur luz Elena Arismendy nueva aurora Quito, enero 28 de 2016*. Obtenido de <http://www.presidencia.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2016/02/MATERNIDAD-LUZ-ELENA.pdf>
- Quiroga, A. (2010). *Enfermería Neonatal. Tercera jornada de investigación clínica en salud materno infantil.FUNDASAMIN Y UNICEF* . Obtenido de <http://www.fundasamin.org.ar/archivos/Revista%20n10%20-%20Sept10.pdf>
- Ramírez, R. (2014). *Sepsis neonatal en recién nacidos en HLBM periodo 2014. [Tesis de Medicina]; Universidad de Guayaquil*. Recuperado el 18 de 12 de 2016
- Reis, J. F., & Margarida, R. (2014). *Neonatal sepsis and inflammatory mediators Rev. Mediators Inflammation, 269681. doi: 10.1155/2014/269681*. Recuperado el 19 de 12 de 2016
- Rocchetti, M., Malfatto, G., Lombardi, F., & Zaza, A. (2000). *Role of the input/output relation of sinoatrial myocytes in cholinergic modulation of Heart rate Rev Variability Journal of cardiovascular electrophysiology 11(3), pp522-30*. Recuperado el 12 de 03 de 2016
- Rodas, G., Pedret, C., & Ramos, J. (2008). *Heart rate variability:definition, measurement and clinical relation aspedts Volumen XXV Número 124 Rev. Gil Rodas Servicios Médicos pp. 119-127*. Recuperado el 19 de 01 de 2016, de Artículos científicos scielo Brazil: [http://archivosdemedicinadeldeporte.com/articulos/upload/revision\\_variabilidad\\_119\\_124.pdf](http://archivosdemedicinadeldeporte.com/articulos/upload/revision_variabilidad_119_124.pdf)

Sánchez, P. (2008). *Sepsis neonatal unidad de patología infecciosa servicio de neonatología*.

*HUVH. Barcelona 2008* . Obtenido de

[http://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Sepsis%20neonatal%20UPIIP%202008\\_1.pdf](http://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Sepsis%20neonatal%20UPIIP%202008_1.pdf)

SEGO. (2012). *Ruptura Prematura de Membranas. Protocolos Asistencias en Obstetricia*.

*Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia*. Obtenido de [www.prosego.com](http://www.prosego.com)

Selig, F., Tonolli, E., Campos, M., & Fernández, G. (2011). Variabilidad de la frecuencia

cardíaca en neonatos prematuros y de término Rev. Arq Bras Cardiol 96(6), 444-446.

Shah, B., & Padbury, J. (2014). Neonatal sepsis: an old problem with new insights Rev

Virulence, 5(1), pp170-8.

Sudhir, M. (2003). *Variabilidad de la frecuencia cardiaca en recién nacidos sanos*. Rev SIIC;

7(3): pp 45. Obtenido de

<http://www.trabajosdistinguidos.com/pediatria/expertospedia73.php>

Thieme, G., & Stuttgart, V. (2007). Validity of the Polar S810 to Measure R-R Intervals in

Children Rev. Int J Sports Med 29(5); pp.134–138 . New York :

[http://archivosdemedicinadeldeporte.com/articulos/upload/revision\\_variabilidad119\\_124.pdf](http://archivosdemedicinadeldeporte.com/articulos/upload/revision_variabilidad119_124.pdf).

Thomas, B., Reza, S., Warren, D., McCormick, S. F., & Marschall, J. (2015). Temporal trends in the systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and medical coding of sepsis

Rev. Anesthesiology pp. 15-169. Ecuador.

Uberos, J. (2016). *Variabilidad de la frecuencia cardiaca como predictor precoz de sepsis neonatal*. *Rev. SEPEAP*; 7(11): pp 12 . Obtenido de

<http://jubeross3.blogspot.com/2016/07/variabilidad-de-la-frecuencia-cardiaca.html>

Ying Dong, D., & P, C. (2014). *Late-onset neonatal sepsis: recent developments* *Rev. Arch Dis Child Fetal Neonat*; 100(3), pp. 257-263, 10-1136. Recuperado el 13 de 03 de 2016, de

Salud materna y neonatal: <http://fn.bmj.com/content/100/3/F257.share>

Zea-Vera, A., Christie, G., Turin, A., & Theresa, J. (2014). *Unifying late-onset-sepsis criteria in neonates: proposal of an algorithm for diagnostic surveillance* *Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humboldt Universidad Peruana Cayetano Heredia Rev Peru Med Exp Salud Publica* 31(2): pp.358–363. Obtenido de

<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=36331718026>

## APÉNDICE

### 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO Y DECLARACIÓN DEL PARTICIPANTE

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Este Formulario de Consentimiento Informado se dirige a la madre o representante legal del recién nacido seleccionado para el estudio en el servicio de neonatología de la maternidad Luz Elena Arismendi; en la que se les invita a participar en la investigación: Variabilidad de la frecuencia cardiaca como método diagnóstico precoz en neonatos con factores de riesgo para sepsis temprana en la unidad de neonatología del hospital Gineco Obstétrico Luz Elena Arismendi de febrero a junio del 2017.

Investigadores Principales

Elizabeth Fonseca

Paulina Fonseca

Nombre de la Organización

Postgrado de Pediatría

Facultad de Medicina

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Nombre de la Propuesta y versión

Variabilidad de la frecuencia cardiaca como método diagnóstico precoz en neonatos con factores de riesgo para sepsis temprana en la unidad de neonatología del hospital Gineco Obstétrico Luz Elena Arismendi de febrero a junio del 2017.

#### PARTE I: Información

Introducción: Nosotras somos estudiantes del cuarto año del Postgrado de Pediatría de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Estamos investigando sobre: Variabilidad de la frecuencia cardiaca como método diagnóstico precoz en neonatos con factores de riesgo para sepsis temprana en la unidad de neonatología del hospital Gineco Obstétrico Luz Elena Arismendi de febrero a junio del 2017. Le vamos a dar información e invitarle a que consienta a su hijo (a) a participar en este estudio. No tiene que decidir inmediatamente si acepta que su hijo (a) participe. Antes de decidir, puede hablar con quien se sienta cómodo sobre la investigación. Si existen dudas serán aclaradas al final de la explicación.

Propósitos : Debido a que la infección en los recién nacidos es una enfermedad frecuente en las unidades de neonatología, queremos utilizar indicadores tempranos de la enfermedad analizando variaciones en los latidos del corazón, este es un método no invasivo, que se puede implementar en las unidades de cuidado neonatal.

Tipo de Intervención de Investigación: Esta investigación se realizará utilizando un equipo que mide los latidos del corazón, por medio de un sensor sujeto a una banda que se colocará en el pecho de su hijo (a). El fin es establecer si existen variaciones en los latidos del corazón y establecer este parámetro como método diagnóstico.

Selección de participantes: Participaran los recién nacidos que cumplan con los criterios para el estudio: recién nacidos a término y pretérmino tardíos entre las 34 y 36,6 semanas de gestación con sospecha de infección temprana y recién nacidos con otras patologías no infecciosas como peso bajo al nacimiento, peso elevado al nacimiento e ictericia neonatal., que nazcan en el hospital Gineco Obstétrico Luz Elena Arismendi, en el periodo determinado para el estudio.

Participación Voluntaria: La participación de su hijo (a) en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir que su hijo (a) participe o no. Tanto si elige que su hijo (a) participe o no, continuarán

todos los servicios que reciba en esta institución y nada cambiará. Usted puede cambiar de idea más tarde y hacer que su hijo (a) deje de participar aun cuando haya aceptado antes.

Procedimientos : Si desea que su hijo (a) participe en este estudio, se le monitorizará los latidos del corazón con un sensor sujeto a una banda la cual se colocará en el pecho de su hijo (a), el equipo utilizado está especializado para ese fin, (equipo Polar V800), el periodo escogido será dentro de las primeras 24 horas de vida.

Los datos serán ingresados en una base de datos y serán analizados por las autoras y posteriormente escribirán un informe final exponiendo los resultados del trabajo.

Duración : El monitoreo de los latidos del corazón durará de 30 minutos a una hora.

Riesgos o molestias: Los riesgos que podrían presentarse son los relacionados a la monitorización continua, los mismos que podrían ser: irritabilidad y reacción local a nivel del sitio de la colocación del sensor.

Beneficios: Es posible que no todos los niños se beneficien directamente al participar en el estudio; sin embargo, esperamos que los resultados de este estudio ayuden a identificar a los recién nacidos con riesgo de infección de forma temprana y evitar las complicaciones y una larga estancia hospitalaria.

Confidencialidad: Es posible que otras madres o representantes de los recién nacidos seleccionados sepan que su hijo (a) participa y le hagan preguntas. Nosotras no compartiremos la identidad de aquellos que participen en la investigación, esta información se mantendrá confidencial, solo las investigadoras tendrán acceso a verla. Cualquier información acerca de su hijo (a) tendrá un número en vez de su nombre. Solo las investigadoras sabrán cuál es el número y se mantendrá la información bajo seguridad. La información no será compartida ni entregada a nadie.

Compartiendo los Resultados: La información será presentada en la disertación del trabajo final de tesis de las investigadoras. Si los resultados de este estudio se publican o presentan no utilizaremos el nombre de los participantes.

Derecho a negarse o retirarse: No es obligatoria la participación de su hijo (a) en esta investigación. Su hijo (a) puede dejar de participar en la investigación en cualquier momento. Es su elección y todos sus derechos serán respetados. A Quién Contactar: Si tiene cualquier pregunta puede hacerlas ahora o más tarde, incluso después de haberse iniciado el estudio. Si desea hacer preguntas más tarde, puede contactar cualquiera de las siguientes personas:

Elizabeth Fonseca. Ciudadela Nueva Aurora Quitumbe Ñan y Arturo Tipanguano/ 0996480965/ elizabethfonseca728@outlook.com/ Paulina Fonseca Ciudadela Nueva Aurora Quitumbe Ñan y Arturo Tipanguano/ 0987830716/ sylvia\_paulian@hotmail.com

## PARTE II: Formulario de Consentimiento

Mi hijo (a) ha sido invitado (a) a participar en la investigación: Variabilidad de la frecuencia cardiaca como método diagnostico precoz en neonatos con factores de riesgo para sepsis temprana en la unidad de neonatología del hospital Gineco Obstétrico Luz Elena Arismendi de febrero a junio del 2017. Entiendo que a mi hijo o hija se le hará un registro de la frecuencia cardiaca, utilizando un sensor se le colocará en el pecho, en un tiempo determinado que puede ser de 30 minutos o una hora. Sé que es posible que no se beneficie directamente al participar en el estudio; sin embargo, los resultados pueden ayudar a documentar mejor el perfil de riesgo de infección para un tratamiento oportuno. Se me ha proporcionado el nombre y dirección de las investigadoras que pueden ser fácilmente contactadas. He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente que mi hijo (a) participe en esta investigación y entiendo que tengo el derecho de retirarle en cualquier momento sin que le afecte de ninguna manera.

Después de leer, comprender y esclarecer mis dudas, como representante legal, ACEPTO que mi hijo (a) participe en esta investigación.

Nombre del representante legal del participante \_\_\_\_\_

Firma del representante legal del participante \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_ Día/mes/año

Si es analfabeto/a

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del testigo \_\_\_\_\_ Y Huella dactilar del participante

Firma del testigo \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Día/mes/año

Ha sido proporcionada al representante legal del participante una copia de este documento de Consentimiento Informado \_\_\_\_\_(iniciales del investigador)



## 2. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS V800

Información obtenida de:

[http://support.polar.com/e\\_manuals/V800/Polar\\_V800\\_user\\_manual\\_Espanol/manual.pdf](http://support.polar.com/e_manuals/V800/Polar_V800_user_manual_Espanol/manual.pdf)

Tipo de pila:	Batería recargable de polímero de litio de 350 mAh
Autonomía:	Hasta 13 h (entrenamiento continuo) con frecuencia cardíaca y grabación GPS normal, hasta 50 h (entrenamiento continuo) en modo de ahorro de energía GPS con frecuencia cardíaca, 30 días en modo de hora aproximadamente
Temperatura de funcionamiento:	-10 °C a +50 °C / 14 °F a 122 °F
Materiales del pulsómetro de entrenamiento:	ABS + FO, Aleación de plástico PC/ABS, Aleación de aluminio, Acero inoxidable, Pantalla Gorilla glass
Materiales de la correa y la hebilla:	Poliuretano termoplástico, Acero inoxidable, Aleación de aluminio
Precisión del reloj:	Superior a $\pm 0,5$ segundos/día a una temperatura de 25 °C/77 °F
Precisión del GPS:	Distancia +/- 2%, velocidad +/- 2 km/h
Resolución de altitud:	1 m
Intervalo de actualización de ascenso/descenso:	5 m
Altitud máxima:	9000 m / 29525 ft
Frecuencia de muestreo:	1 s en grabación GPS normal, 60 s en modo ahorro de energía GPS
Precisión del monitor de frecuencia cardíaca:	$\pm 1\%$ o 1 ppm (el valor que sea mayor). La definición corresponde a unas condiciones estables.
Rango de medición de frecuencia cardíaca:	15-240 ppm

diaca:	
Rango de visualización de la velocidad actual:	<p>0-36 km/h o 0-22,5 mph (al medir la velocidad con el sensor de zancada)</p> <p>0-127 km/h o 0-79 mph (al medir la velocidad con el sensor de velocidad CS)</p> <p>0-399 km/h o 0-247,9 mph (al medir la velocidad con el GPS)</p>
Resistencia al agua:	30 m
Capacidad de memoria:	60 h de entrenamiento con GPS y frecuencia cardíaca dependiendo de tu configuración de idioma
Resolución de pantalla:	128 x 128

## H7 HR SENSOR

Duración de la batería:	200 h
Tipo de pila:	CR 2025
Junta de estanquidad de la pila:	Junta tórica 20,0 x 1,0 material FPM
Temperatura de funcionamiento:	-10 °C a +50 °C
Material del sensor:	Poliamida
Material del elástico:	38% poliamida, 29% poliuretano, 20% elastano, 13% poliéster
Resistencia al agua:	30 m

Utiliza la tecnología inalámbrica Bluetooth® Smart y transmisión GymLink.